

**ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL**

Año académico 2018/19

DOCTORANDO: **BARRERA COELLO, LAURA**  
D.N.I./PASAPORTE: **\*\*\*9327Q**

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**  
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGIA DE SISTEMAS**  
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 09/05/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **ANGEL MARTINEZ MARTINEZ // MARIA JESUS CANCELO HIDALGO**.

Sobre el siguiente tema: **CIRUGÍA DEL CÁNCER DE MAMA EN RÉGIMEN AMBULATORIO. EXPERIENCIA EN UN CENTRO Y ANALISIS DE LA CALIDAD ASISTENCIAL**

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>1</sup> de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): Sobresaliente

Alcalá de Henares, 09 de 05 de 2019

EL PRESIDENTE

Fdo.: ANIBAL NIETO DIAZ

EL SECRETARIO

Fdo.: ESTHER DE LA VIUDA GARCIA

EL VOCAL

Fdo.: FRANCISCO QUEREDA SEGUI

Con fecha 27 de mayo de 2019 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- ☒ Conceder la Mención de "Cum Laude"  
☐ No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada

FIRMA DEL ALUMNO,

Fdo.: BARRERA COELLO, LAURA

<sup>1</sup> La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 27 de mayo, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **BARRERA COELLO, LAURA**, el día 09 de mayo de 2019, titulada, **CIRUGÍA DEL CÁNCER DE MAMA EN RÉGIMEN AMBULATORIO. EXPERIENCIA EN UN CENTRO Y ANALISIS DE LA CALIDAD ASISTENCIAL** para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

**MENCIÓN "CUM LAUDE"**

Alcalá de Henares, 31 de mayo de 2019  
 EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA  
 F. Javier de la Mata de la Mata

**Copia por e-mail a:**

Doctorando: BARRERA COELLO, LAURA

Secretario del Tribunal: ESTHER DE LA VIUDA GARCIA

Directores de Tesis: ANGEL MARTINEZ MARTINEZ // MARIA JESUS CANCELO HIDALGO

Código Seguro De Verificación:	81aT+JjIyGoTpNxFs1bHnw==	Estado	Fecha y hora
Firmado Por	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	03/06/2019 13:17:02
Observaciones		Página	7/27
Url De Verificación	<a href="https://vfirma.uah.es/vfirma/code/81aT+JjIyGoTpNxFs1bHnw==">https://vfirma.uah.es/vfirma/code/81aT+JjIyGoTpNxFs1bHnw==</a>		









Universidad  
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO  
Servicio de Estudios Oficiales de  
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_  
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo  
presentado la misma en formato: ☐ soporte electrónico ☐ impreso en papel, para el depósito de la  
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: \_\_\_\_\_ se procede, con  
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_



Fdo. El Funcionario

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

**INFORMA** que la Tesis Doctoral titulada **CIRUGÍA DEL CÁNCER DE MAMA EN RÉGIMEN AMBULATORIO. EXPERIENCIA EN UN CENTRO Y ANÁLISIS DE LA CALIDAD ASISTENCIAL**, presentada por Dña. **LAURA BARRERA COELLO**, bajo la dirección del Dr. D. Ángel Martínez Martínez y de la Dra. Dña. María Jesús Cancelo Hidalgo, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 13 de marzo de 2019.



Fdo.: Pedro de la Villa Polo





Universidad  
de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA  
SALUD  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS  
MÉDICAS Y SOCIALES  
Campus Universitario  
Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600  
E-28871 Alcalá de Henares (Madrid)  
Tel. 91 885 4881-4539  
Fax: 91 885 4714  
E-mail: dpto.cirumedsoc@uah.es

**Dr. D. Ángel Martínez Martínez**, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía,  
Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

Y

**Dra. Dña. María Jesús Cancelo Hidalgo**, Profesora Titular de Universidad del Departamento de Cirugía,  
Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

Como Directores de la presente Tesis Doctoral,

#### CERTIFICAN

Que el trabajo titulado "CIRUGÍA DEL CÁNCER DE MAMA EN RÉGIMEN AMBULATORIO, EXPERIENCIA EN  
UN CENTRO Y ANÁLISIS DE LA CALIDAD ASISTENCIAL" realizado por **Dña. Laura Barrera Coello**, reúne los  
requisitos metodológicos y valor científico adecuados para ser presentado y defendido para optar al grado  
de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a catorce de marzo de dos  
mil diecinueve.





**Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud**

# **CIRUGÍA DEL CÁNCER DE MAMA EN RÉGIMEN AMBULATORIO.**

## **EXPERIENCIA EN UN CENTRO Y ANÁLISIS DE LA CALIDAD ASISTENCIAL.**

**Tesis Doctoral presentada por**

**LAURA BARRERA COELLO**

**Director: DR. ÁNGEL MARTÍNEZ MARTÍNEZ**

**Co-Director y Tutor: DRA. MARÍA JESÚS CANELO HIDALGO**

**Alcalá de Henares, Curso académico 2018-2019**





## AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Ángel Martínez, por decir que sí sin pensárselo para ser el director de esta Tesis, por confiar en mí a ciegas y por enseñarme tanto. Por tener siempre en consideración mis disparatadas ideas. Espero algún día ser un profesional de los grandes como tú.

A la Doctora María Jesús Cancelo, por ser el motor de este trabajo, por no dejar que parase en ningún momento y por apostar por mí en mi etapa de residente. Es un honor formarme en el servicio que diriges.

Al Doctor Martínez Jareño, porque su pasión por esta profesión es contagiosa, por su preocupación en que cada día sea mejor profesional, y por las innumerables lecciones que me ha enseñado a lo largo de estos años. Prometo que las llevaré siempre conmigo.

A la Doctora Martín Gómez y a la Doctora García Llorente, por ser mis compañeras de Tesis más fieles. Por haberme enseñado que la Ginecología no es sólo seguir un manual, por ser mis referentes en el ojo clínico y por haberme mostrado la mejor parte de esta profesión. Por las infinitas carcajadas que animan a cualquiera.

A la Doctora Raquel Ramos, por alentarme y ser el optimismo personificado. Por ser mi madre en el trabajo, esa que siempre se necesita.

Al Doctor Pablo Mena, por ser el primero todas las mañanas en enseñarme algo nuevo. Por haber inculcado a las futuras ginecólogas de este hospital la manera correcta de hacer las cosas. Por todo lo demás, gracias.

Al Doctor Miguel Torralba, sin cuya ayuda no hubiese sido posible este trabajo. Gracias a ti el Hospital de Guadalajara avanza cada día más.

A la Doctora Lourdes Muñoz, sin cuyo trabajo la unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria no funcionaría de la excelente manera que lo hace.

Al Doctor Juan Carlos Atance, por su ayuda y su ilustración en el mundo sanitario más allá de la asistencia. Por enseñarme que la calidad en la práctica clínica es pilar del trabajo diario.

A mis padres, que han hecho de mí lo que soy. No hay agradecimiento suficiente por todo lo que me han dado. El esfuerzo y la dedicación que me han enseñado me han llevado hasta donde estoy ahora. Mamá, gracias por recordarme todos los días que rendirse no es una opción.

A mi familia, en especial a mis tías, por estar siempre orgullosas de mí y hacerme sentir como tal. Porque siempre hay un paso más que dar y me animan para ello.

A mis amig@s, y a mis compañer@s del Hospital Universitario de Guadalajara. Por sentir esa alegría con los logros que vamos consiguiendo.

A todas las pacientes con cáncer de mama. Seguimos en ello. Cada día estamos más cerca. Gracias por todo.



## **RESUMEN**

**OBJETIVO:** el objetivo principal del estudio es analizar las diferentes características de las pacientes afectas de cáncer de mama e intervenidas en régimen ambulatorio y su posible efecto en el resultado final de la cirugía llevada a cabo. Como objetivos secundarios se encuentran el medir la calidad asistencial de estos procesos y el impacto económico que ha tenido en el centro la aplicación de esta vía clínica.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** se realiza un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo con un total de casos recogidos de 262 cánceres de mama entre el periodo comprendido desde 2013 hasta 2017. Factores como la edad, el tamaño tumoral al diagnóstico, la administración de tratamiento neoadyuvante, el resultado del análisis del ganglio centinela y su necesidad de ingreso posterior a la cirugía fueron valorados como marcadores de la experiencia en el manejo de esta vía clínica, de análisis de costo-efectividad y de la calidad asistencial del centro.

**RESULTADOS:** se objetiva que los casos del estudio representan una muestra extrapolada de la realidad al encontrar una distribución similar a la literatura en cuanto a características demográficas (edad en torno a los 54 años, con mayor incidencia en los años impares) y de la patología mamaria (afectación de mama izquierda por tumores ductales luminales menores de 2 centímetros). Se contó con un periodo de espera para la cirugía de alrededor de 24 días aparentemente sin relación con el riesgo de precisar linfadenectomía axilar por afectación ganglionar ( $p=0,8$ ). La colocación de arpón para tumores no palpables no afectó a la necesidad de ampliación de márgenes posterior ( $p=0,14$ ) y el tamaño tumoral no guarda relación con la necesidad de colocación de drenaje ( $p=0,8$ ) ni aumenta el riesgo de complicaciones quirúrgicas posteriores ( $p=0,5$ ). El tratamiento adyuvante disminuye el riesgo de afectación axilar ( $p=0,47$ ) y la histología tumoral sí que guarda relación con la presentación clínica en el momento del diagnóstico ( $p<0,001$ ).

**CONCLUSIONES:** la presentación clínica se ve alterada en relación al comportamiento infiltrativo de la lesión mamaria ( $p<0,001$ ). No existe relación significativa entre el tamaño al diagnóstico y la posibilidad de afectación axilar, así como el hecho de haber recibido tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, no disminuye la probabilidad de afectación axilar ( $p=0,47$ ). La demora quirúrgica tampoco conlleva la realización significativa de



linfadenectomía axilar. La vía clínica supone una disminución objetiva y significativa del gasto sanitario y cumple estándares de calidad asistencial en los términos de medida de satisfacción de la usuaria.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.- INTRODUCCIÓN.....	1
• 1.1- Epidemiología del cáncer de mama.....	1
• 1.2- Concepto de senología.....	4
○ Unidades de patología mamaria.....	5
• 1.3- Patología mamaria benigna.....	6
○ Anomalías del desarrollo o anatómicas.....	7
○ Trastornos funcionales.....	7
○ Procesos inflamatorios.....	8
○ Lesiones no proliferativas o procesos pseudotumorales.....	8
○ Lesiones proliferativas.....	9
○ Tumores benignos.....	10
• 1.4- Factores de riesgo para cáncer de mama.....	11
• 1.5- Desarrollo de cáncer de mama. Historia natural.....	16
• 1.6- Mastopatías de riesgo. Lesiones precursoras de cáncer de mama.....	17
• 1.7- Prevención primaria y prevención secundaria.....	21
• 1.8- Técnicas de cribado y diagnóstico del cáncer de mama.....	24
○ “Screening”.....	24
○ Técnicas de imagen: mamografía, ecografía, RMN.....	25
○ Técnicas invasivas: PAAF, BAG, BAV.....	29
○ Estudio de extensión.....	31
• 1.9- Clínica del cáncer de mama.....	32
• 1.10- Tipos histológicos de cáncer de mama.....	33
• 1.11- Tipología molecular del cáncer de mama.....	38
• 1.12- Estadificación del cáncer de mama.....	40
• 1.13- Tratamiento multidisciplinar del cáncer de mama.....	43
• 1.14- Técnicas quirúrgicas en cáncer de mama.....	44
○ Manejo mamario.....	44
○ Marcaje de lesiones no palpables.....	47
○ Bordes quirúrgicos.....	48

○ Profilaxis antibiótica.....	50
• 1.15- Estudio axilar del cáncer de mama. Biopsia selectiva del ganglio centinela.....	51
• 1.16- Vía clínica del cáncer de mama en régimen de CMA.....	54
• 1.17- Tratamiento médico del cáncer de mama.....	58
• 1.18- Radioterapia del cáncer de mama.....	60
• 1.19- Cáncer de mama oculto.....	61
• 1.20- Riesgo genético de cáncer de mama.....	61
• 1.21- Cáncer de mama y maternidad.....	64
• 1.22- Pronóstico del cáncer de mama.....	65
○ Herramientas pronósticas.....	67
• 1.23- Calidad asistencial quirúrgica.....	68
2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	73
3.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	75
4.- RESULTADOS.....	83
1. Motivo de consulta.	
2. Edad al diagnóstico.	
3. Año del diagnóstico y motivo de consulta en función del año de diagnóstico.	
4. Mama afecta.	
5. Localización de la lesión.	
6. Tipo principal de cáncer y Clasificación molecular .	
7. Citoqueratina 19 y realización de la técnica de Biopsia Selectiva de Ganglio Centinela mediante técnica molecular OSNA ( <i>“One Step Nucleic Acid Amplification”</i> ).	
8. Tratamiento neoadyuvante.	
9. Estadificación clínica tumoral según TNM al diagnóstico.	
10. Estadificación tumoral post-cirugía según TNM en pieza quirúrgica.	
11. Estadificación axilar post-cirugía según TNM.	
12. Valoración de la afectación axilar intraoperatoria con técnica OSNA de la BSGC.	
13. Colocación de arpón prequirúrgico para localización intraoperatoria de la lesión.	
14. Tiempo de espera desde diagnóstico hasta la intervención.	

15. Migración del isótopo de Tecnecio-99 y de la tinción con azul de metileno para localización intraoperatoria del ganglio centinela (migración Tc99/migración azul de metileno).
16. Necesidad de realización de linfadenectomía axilar tras el estudio intraoperatorio del ganglio centinela.
17. Totalidad de ganglios centinelas enviados.
18. Necesidad de recibir tratamiento adyuvante.
19. Día de la semana de realización de la intervención.
20. Necesidad de ingreso hospitalario, motivo del mismo y número de días tras intervención en régimen ambulatorio.
21. Nuevas cirugías tras el tratamiento primario.
22. Necesidad de colocación de drenaje.
23. Análisis de la relación entre la estadificación clínica tumoral según TNM al diagnóstico y el resultado del análisis del ganglio centinela según técnica OSNA.
24. Análisis de la relación entre la edad de las pacientes al diagnóstico y el tamaño tumoral.
25. Análisis de la relación entre tipo principal de cáncer y la estadificación clínica tumoral al diagnóstico.
26. Análisis de la relación entre la estadificación clínica al diagnóstico y la estadificación tumoral en pieza quirúrgica.
27. Análisis de la relación entre la clasificación molecular de los tumores y la afectación axilar mediante OSNA.
28. Análisis de la relación entre la estadificación clínica al diagnóstico y la necesidad de colocación de drenaje.
29. Análisis de la relación entre la estadificación clínica al diagnóstico y la complicación diferida de la cirugía de inicio.
30. Análisis de la posible relación entre la administración de tratamiento neoadyuvante y el resultado del análisis del ganglio centinela.
31. Análisis de la relación entre el ingreso desde CMA y el día de la semana de la intervención quirúrgica.

32. Análisis de la relación entre la utilización de arpón prequirúrgico para la localización intraoperatoria de la lesión y la necesidad posterior de ampliación de márgenes.
33. Análisis de la relación entre el tiempo de espera quirúrgico, el resultado del análisis del ganglio centinela y de la posible relación de la necesidad de realizar linfadenectomía axilar.
34. Impacto económico del uso de la Vía Clínica para el cáncer de mama en régimen de CMA.
35. Encuesta de satisfacción de utilización de la vía clínica del cáncer de mama en régimen de Cirugía Mayor Ambulatoria.

## 5.- DISCUSIÓN.....126

1. Edad de aparición, año del diagnóstico y motivo de consulta por periodo de tiempo del estudio.
2. Mama afecta y localización de la lesión.
3. Expresión tumoral de citoqueratina 19 y realización de análisis del ganglio centinela mediante técnica OSNA.
4. Clasificación molecular de las lesiones y su relación con la aparición de afectación axilar.
5. Estadificación clínica tumoral al diagnóstico y estadificación patológica tras la intervención. Relación con la edad de presentación.
6. Estadificación clínica tumoral al diagnóstico y su relación con el tipo tumoral de cáncer, así como su relación con la estadificación tumoral definitiva.
7. Valoración de la afectación axilar intraoperatoria con técnica OSNA. Relación con la estadificación clínica al diagnóstico (cT), estadificación axilar definitiva tras cirugía y la administración de tratamiento neoadyuvante.
8. Colocación de arpón previo a cirugía y necesidad de la realización de ampliación de márgenes.
9. Tiempo medio de espera hasta el tratamiento quirúrgico desde el diagnóstico, migración del marcador de localización y necesidad de realización de linfadenectomía axilar.
10. Tratamiento adyuvante.

11. Análisis de la estadificación clínica tumoral al diagnóstico, la necesidad de colocación de drenaje y de la complicación diferida de la cirugía inicial.
12. Análisis de la relación de los ingresos procedentes de la unidad de CMA y del día de la semana de la intervención.
13. Impacto económico.

6.- CONCLUSIONES.....	147
-----------------------	-----

7.- BIBLIOGRAFÍA.....	149
-----------------------	-----

8.- ANEXOS.....	167
-----------------	-----

- Anexo 1. Esquema vía clínica del cáncer de mama en régimen de CMA en el Hospital Universitario de Guadalajara
- Anexo 2. Criterios inclusión en CMA
- Anexo 3. Recomendaciones postoperatorias de CMA
- Anexo 4. Encuesta de satisfacción para la usuaria de CMA
- Anexo 5. Certificación del Comité Ético y de Investigación del medicamento del Hospital Universitario de Guadalajara.



## ABREVIATURAS

- ACO : anticonceptivos orales
- AIQ: amplitud intercuartílica
- ASCO: American Society of Clinical Oncology
- BAG: biopsia por aguja gruesa
- BAV: biopsia por aspiración con vacío
- BIRADS: Breast Imaging Reporting and Data System
- BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela
- CDIS: carcinoma ductal in situ
- CMA: Cirugía Mayor Ambulatoria
- CLIS: carcinoma lobulillar in situ
- CSE: cuadrante superoexterno
- CTT: carga tumoral total
- EUSOMA: European Society of Breast Cancer
- FAD: fibroadenoma
- HDU: hiperplasia ductal usual
- HDA: hiperplasia ductal atípica
- HDU: hiperplasia ductal usual
- NAPBC: National Accreditation Program for Breast Centers
- NICE: The National Institute for Health and Care Excellence
- OSNA: One Step Nucleic Acid Amplification
- PAAF: punción por aspiración con aguja fina
- RMN: resonancia magnética nuclear



- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
- SESPm: Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria
- TILs: Linfocitos Infiltrantes de Tumor
- TSP: tratamiento sistémico primario
- UCS: unión de cuadrantes superiores
- UCE: unión de cuadrantes externos
- USPSTF: United States Preventive Services Task Force

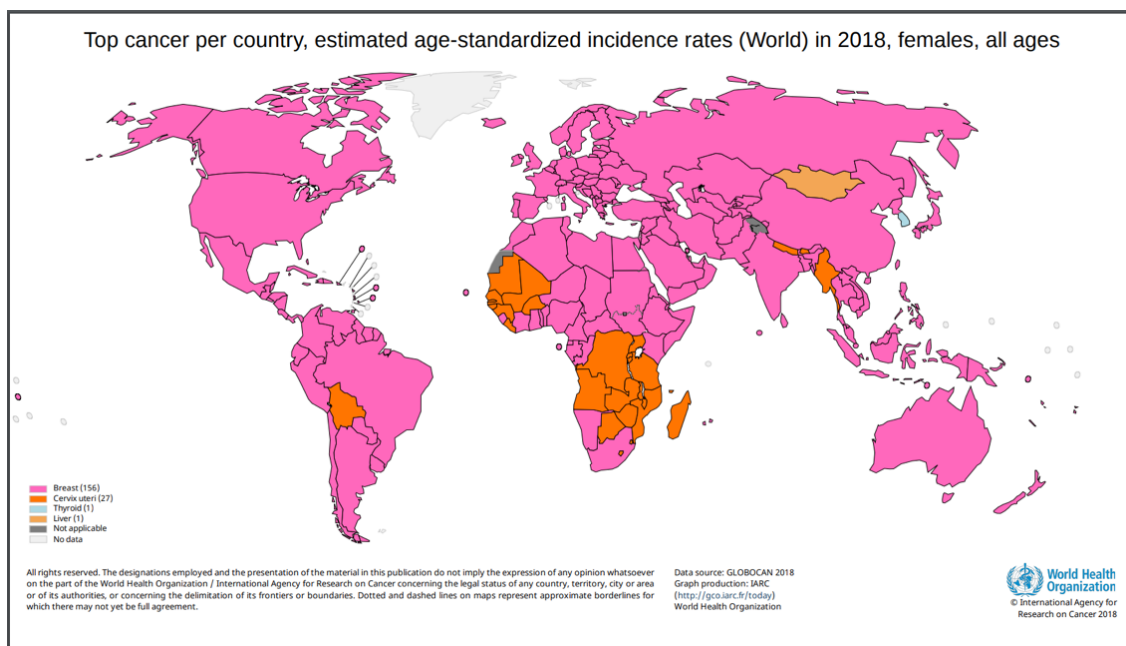




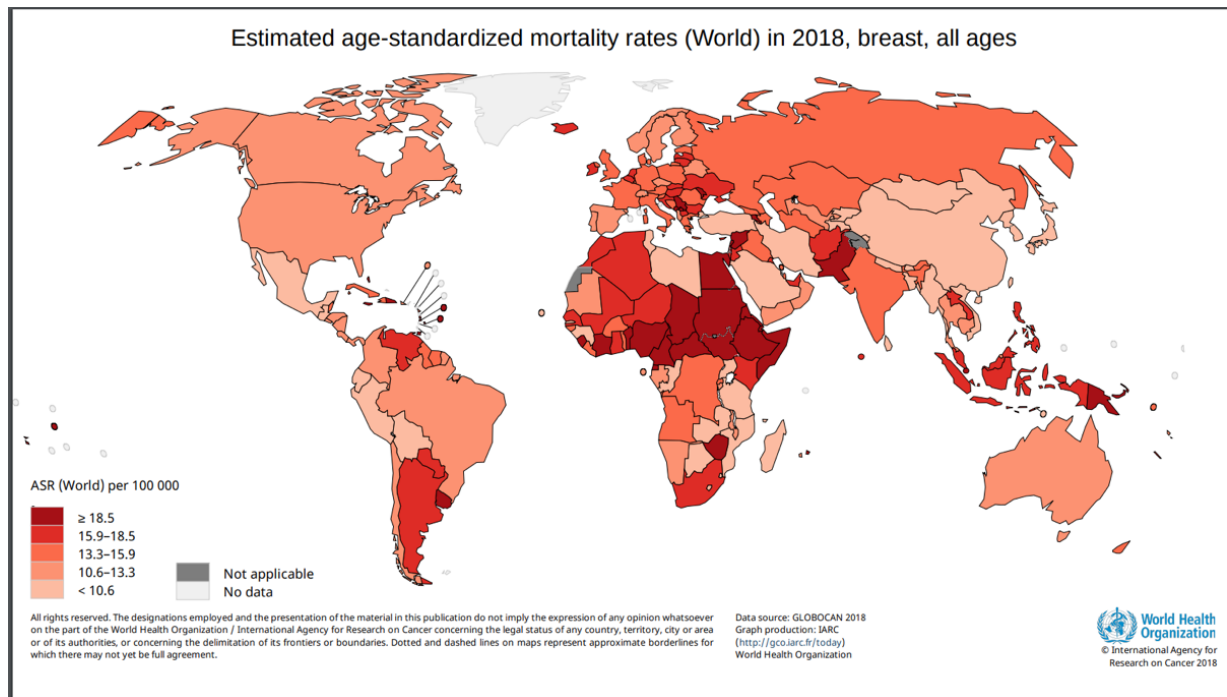
# **1.- INTRODUCCIÓN**

## **1.1- EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE MAMA**

La mama es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer en nuestro medio. Con una incidencia de 22.000 nuevos casos cada año, supone el 30% de los tumores en la mujer, representando el cáncer de más frecuente aparición en población femenina a nivel mundial, seguido del cáncer de cérvix y del tiroideo <sup>1 2</sup>. Estos datos se ven bien reflejados en las ilustraciones gráficas de las figuras 1 y 2 :



*Figura 1. Representación gráfica de los cánceres más frecuentes a nivel mundial en la población femenina. GLOBOCAN 2018.*



*Figura 2. Representación gráfica de la mortalidad por cáncer de mama a nivel mundial en la población femenina. GLOBOCAN 2018.*

La incidencia ha ido en aumento hasta los años 80 en los países occidentales, estabilizándose posteriormente, y se estima que 1 de cada 8 mujeres desarrollará un cáncer de mama a lo largo de su vida (Figura 3) <sup>3</sup>.

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) aporta datos en su publicación “Las Cifras de Cáncer en España” de 2018 acerca de la incidencia y probabilidad de desarrollar patología tumoral maligna. Con respecto al cáncer de mama en la mujer, los datos conocidos indican que la franja de edad en la que existe mayor riesgo de desarrollar dicha enfermedad es la comprendida entre los 45 y los 65 años. Su prevalencia para el 2017 se estimó en 25.215 casos y la tasa de mortalidad se calculó en 14/100.000 habitantes <sup>4</sup>.

Con respecto a la aparición de esta patología a nivel internacional, la información recogida de la OMS, evidencia una prevalencia significativamente mayor en países de regiones australianas, europeas y de América del Norte. Todo ello comprende una tasa superior al 64,8 expresado en tasa por cada 100.000 habitantes <sup>2</sup>.

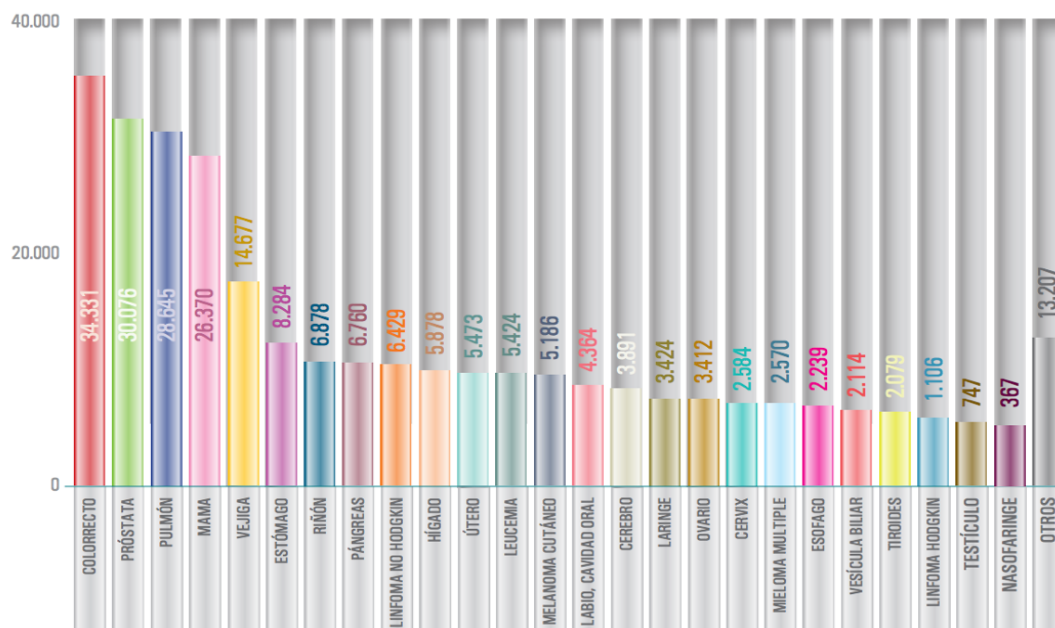


Figura 3. Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España. SEOM.

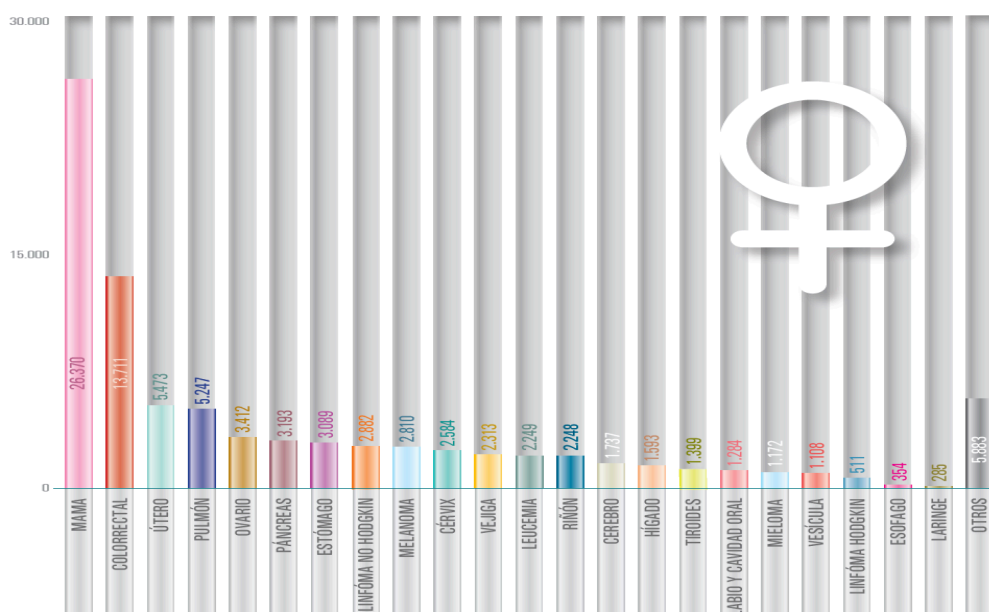
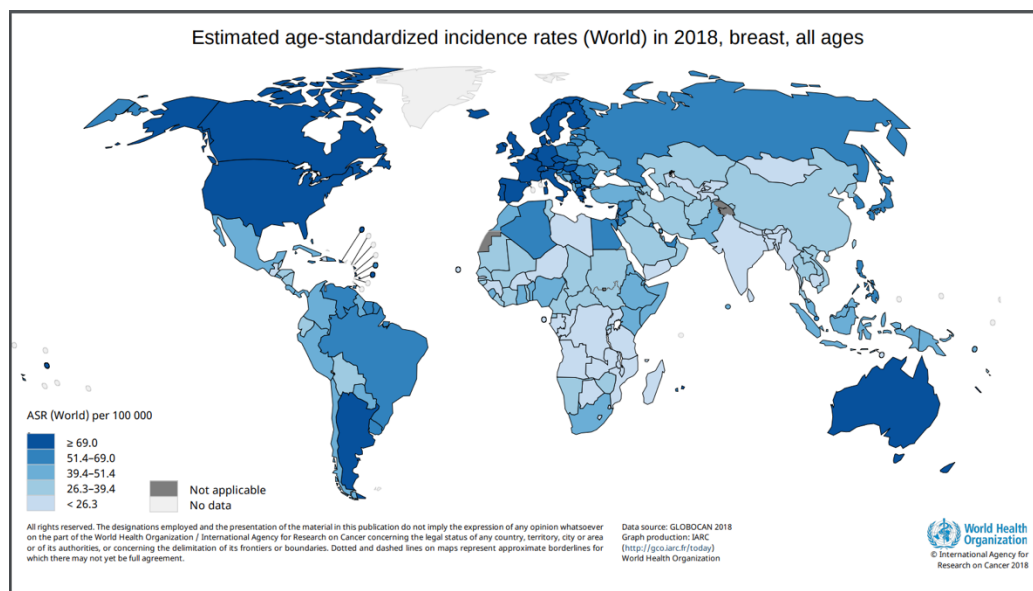


Figura 4. Estimación de la Prevalencia de tumores en España en mujeres. SEOM.

La supervivencia media del cáncer de mama se estima en un 78% a los 5 años y del 94% a los 3 años, lo que pone de manifiesto su buen pronóstico si es detectada a tiempo.

Para ello están definidos los programas de cribado poblacional de los que se hablará más adelante <sup>13</sup>.

Datos de GLOBOCAN 2018 (proyecto de salud que tiene como objetivo proporcionar estimaciones actualizadas de incidencia y mortalidad de los principales tipos de cáncer a nivel internacional) sitúan a España, así como a la mayoría de países europeos a la cabeza de la incidencia de cáncer de mama a nivel mundial. Estos datos pueden ponerse en correlación a la presencia de mejores programas de cribado poblacional en estos países.



*Figura 5. Incidencia mundial de cáncer de mama en mujeres a nivel mundial por cada 1000.000 habitantes. GLOBOCAN 2018.*

## 1.2- CONCEPTO DE SENOLOGÍA

La Senología o Mastología se conoce como la “Nueva rama de la medicina para el estudio global e integrador de la mama normal y patológica, con un enfoque humanista”. Esta definición fue aportada por el Doctor Charles Marie Gros (1910-1984) en el año 1963 con la creación de una nueva especialidad médica multidisciplinar que aportaba al diagnóstico y tratamiento de la patología de la mama rigor científico y enfoque

humanístico <sup>5</sup>. La aparición de este nuevo concepto llegó a suponer un cambio en el modelo preconcebido de abordaje de este tipo de patologías. Esto se tradujo en un estudio global de la mama con integración de las diferentes especialidades intervinientes conllevando el desarrollo de multitud de avances y la creación de Unidades de Mama en numerosos centros <sup>67</sup>.

De la creación de este concepto de Senología se sucedieron encuentros y publicaciones científicas a lo largo de todo el siglo XX que han dado forma al conocimiento acerca del manejo global del cáncer de mama del que tenemos conocimiento en la actualidad. Tal es el impacto de la creación de este concepto que, desde 1963 con la publicación del libro del Doctor Charles Marie Gros “Les Maladies du Sein”, se sucedieron grandes progresos compartidos en 1972 y publicados en 1974 sobre la cirugía conservadora en la patología mamaria maligna. Esta patología se aborda de manera novedosa como “Tratamiento no mutilante de los cánceres de mama”, y se consideran las bases sobre la que se desarrollan las recomendaciones actuales sobre el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama <sup>8</sup>.

## **UNIDADES DE PATOLOGÍA MAMARIA**

El desarrollo de esta nueva disciplina de la Medicina ha dado lugar a la creación de las “Unidades de Mama Hospitalaria” que a día de hoy se consideran indispensables aunque no están estandarizadas. Estas unidades han de estar acreditadas, y comprenden un manejo de la patología mamaria por parte de un comité multidisciplinar que realice un abordaje completo y humanístico del paciente a tratar. Su máximo en este aspecto, es aplicar una calidad asistencial basada en la excelencia del diagnóstico y el tratamiento del cáncer de mama, de la patología benigna y en general de la salud mamaria.

Estas unidades están incentivadas a conseguir estos objetivos a través del estudio, la docencia, la investigación y la información aplicados a cada paciente. Las unidades representarían el máximo exponente de asistencia en lo que respecta a patología mamaria contando como base la educación de la población y el acceso a las mismas a través de asistencia primaria <sup>6</sup>.



Para conseguir la estructuración homogénea de estas unidades a nivel internacional existen varios modelos de Guías sobre los Requisitos de una Unidad de Mama Especializada. En España la guía aplicada es el modelo europeo EUSOMA (European Society of Mastology) para actualizar el Protocolo de Acreditación para las Unidades de Mama que se caracteriza por reflejar algunos requisitos tales como: la independencia funcional de estas unidades, la necesidad de atención de un número de casos suficientes que permita a los profesionales la especialización, la obligatoriedad de coordinación con todas las disciplinas de áreas de interés, controles con auditorías periódicas y re-acreditación cada 5 años entre otros. Como comparativa al proceso de acreditación en los modelos norteamericanos, la NAPBC (The National Accreditation Program for Breast Centers) permiten un periodo de perfeccionamiento en caso de que no se cumplan todos los requisitos en el momento de solicitud de acreditación, pero que en última instancia son superponibles al modelo EUSOMA <sup>9</sup>.

### **1.3- PATOLOGÍA MAMARIA BENIGNA**

La mama se compone histológicamente de tejido glandular (epitelial y conjuntivo) y de tejido adiposo. La predominancia de uno u otro tejido depende de diferentes factores como por ejemplo la edad. El componente glandular está formado por lóbulos, siendo éstos estimados en una cantidad de entre 10 a 15 . El tejido adiposo se encuentra dispuesto entre estos lóbulos y rodeando a los mismos. Los lóbulos mamarios estructuralmente se componen de 2 partes: el ducto y el lóbulo propiamente dicho; esta diferenciación toma relevancia en el desarrollo de los cánceres de mama que se comentarán más adelante <sup>10 11</sup>.

De entre todas las alteraciones que pueden presentarse en el tejido mamario el 80% de las consultas corresponden a patología mamaria benigna. Se clasifican en función del proceso fisiopatológico subyacente (anomalías del desarrollo, trastornos funcionales, procesos inflamatorios, procesos pseudotumorales, lesiones proliferativas y tumores benignos) y generan un reto en el diagnóstico diferencial del cáncer de mama, llegando a presentar las pacientes grandes niveles de ansiedad ante la incertidumbre de su patología <sup>6</sup>.

## **ANOMALÍAS DEL DESARROLLO O ANATÓMICAS**

Representan una frecuencia total del 25% y se pueden diferenciar dos grupos principales de estos trastornos :

- Alteraciones en número y tamaño: polimastia y politelia (mamas y/o pezones supranumerarios), agenesia mamaria, macromastia y micromastia, macrotelia y microtelia, anisomastia (diferencia de tamaño entre ambas mamas), etc.
- Alteraciones en la forma, situación, peso, densidad y pigmentación.

## **TRASTORNOS FUNCIONALES**

Pueden conllevar grandes dilataciones temporales en el diagnóstico y el adecuado tratamiento. Esto se debe al carácter cíclico y en periodos concretos de aparición de estas entidades, que en algunas ocasiones se definen por exclusión de otra patología orgánica en la paciente. Entre los mismos se encuentran : mastodinia, mastalgia, galactorrea y como entidad aparte la ginecomastia.

Mastodinia y mastalgia, ambas englobadas dentro del concepto de dolor mamario, suponen el motivo de consulta más frecuente en lo que a la mama respecta. Para poder clasificar estas entidades, que en ocasiones son de difícil diagnóstico y manejo erróneo, se encuentra diseñada la clasificación de la “Clínica del Dolor Mamario de Cardiff” que distingue entre: mastalgia o dolor no cíclico (verdadera mastalgia) y mastodinia o dolor cíclico.

La galactorrea consiste en la secreción láctea bilateral por el pezón en ausencia de embarazo y lactancia. Su principal etiología es la disfunción hormonal, la iatrogénica por toma de fármacos causantes y como último, el adenoma hipofisario (prolactinoma). Cabe destacar que el adenoma hipofisario puede suponer otros motivos de consulta previos a la galactorrea y suponer un reto en su diagnóstico, tales como trastornos menstruales, hipogonadismo, infertilidad y disfunción sexual.

La hipertrofia del tejido glandular mamario en el varón se conoce como ginecomastia. Suele ser bilateral, aunque en muchos casos el paciente la refiere como unilateral al

haber diferencia objetiva del aumento de un lado sobre el otro, suele aparecer en la época de la pubertad y suele tener una desaparición espontánea.

## **PROCESOS INFLAMATORIOS**

La entidad principal en este caso es la mastitis. Se conoce así a la infección de la glándula mamaria que por incidencia prevalece más en el periodo puerperal. No obstante la aparición de mastitis fuera del puerperio, se puede observar también en aquellas pacientes que acompañan a otras enfermedades infecciosas. En muchas ocasiones pueden llegar a generar sospecha diagnóstica de patología maligna mamaria subyacente.

Una clasificación correcta de esta patología, para que resulte más sencilla de manejar, divide la presentación clínica de estas infecciones en mastitis agudas y mastitis crónicas. Las mastitis agudas son en casi todos los casos las infecciones mamarias puerperales por estafilococos o estreptococos y en pocos casos suele presentarse como absceso por tratamiento tardío o insuficiente. Las mastitis crónicas suelen deberse a tratamiento erróneo o insuficiente de las mastitis agudas o un incorrecto drenaje de algún absceso mamario. En menos ocasiones se debe a una enfermedad sistémica o por causa idiopática.

La Enfermedad de Mondor es otro tipo de presentación de enfermedad inflamatoria de la mama. Es de rara aparición y representa cuadros de índole inflamatoria superficial en la mama, en su mayoría por tromboflebitis de las venas subcutáneas.

## **LESIONES NO PROLIFERATIVAS O PROCESOS**

### **PSEUDOTUMORALES**

Dentro de estos procesos podemos encontrar presentaciones clínicas variadas. Son cambios en la mama que no representan malignidad pero que pueden ser objetivados en pruebas de imagen en los programas de cribado habitualmente o por exploración

clínica y son fácilmente confundibles con otras entidades sospechosas. Por este motivo es obligado conocer su existencia para excluir otra patología. Estas presentaciones son: ectasia ductal (dilatación excesiva de los ductos mamarios que se trata si genera molestias en la paciente), necrosis grasa mamaria (en relación a algún traumatismo sobre la zona o por cirugía previa) y los quistes mamarios (colecciones líquidas tapizadas por epitelio que se estudiarán mediante PAAF o biopsia de la pieza si presenta ciertas características como tabiques, papilas o rápido crecimiento) .

Una entidad que merece mención especial es la conocida como mastopatía fibroquística. Siempre ha existido controversia y cierto grado de insatisfacción con respecto a la definición y la clasificación de esta misma. Parece lo más correcto definirlo como un conjunto de cambios en el tejido de la mama que se suele presentar como un cuadro clínico de dolor bilateral, la mayoría de las veces con un aumento de la sensibilidad mamaria al tacto (mastodinia). La composición histológica de ésta varía en función de la forma mayoritaria que la constituye pudiendo ser: quistes apocrinos y/o quistes inactivos (la clínica será la de formación de bultos en la mama), zonas de hiperplasia lobulillar (puede ser confundido con un fibroadenoma peor delimitado) y por último fibrosis mamaria (tumoración sin cápsula de estroma denso).

## **LESIONES PROLIFERATIVAS**

Dentro de éstas se pueden describir dos tipos principales de proliferación mamaria: la displasia o proliferación del tejido conjuntivo y/o epitelial que como característica principal tienden en gran número a la quistificación y las hiperplasias (no atípicas). Las hiperplasias benignas son proliferaciones de la celularidad del ducto mamario con núcleos ovoides y en ocasiones necrosis. Esta hiperplasia ductal usual (HDU) ha de ser diferenciada de la hiperplasia ductal con atipias (HDA) que supone una mastopatía de riesgo con aumento de la probabilidad de desarrollo de cáncer de mama de la que se hablará más adelante.

## TUMORES BENIGNOS

Estas formaciones se suelen manifestar como un nódulo palpable en la mayoría de las ocasiones pudiendo pasar desapercibidas para la paciente y evidenciándose en los programas de “screening”. La clasificación de los tumores benignos es más clara y mas homogénea entre las sociedades científicas que la de la mastopatía fibroquística y se podría estructurar de la siguiente manera (Tabla 1):

PARENQUIMATOSOS	MIXTOS	ESTROMA Y PIEL
<b>- Adenoma del pezón</b>  <b>- Lesiones papilares</b> -Únicos -Múltiples  <b>-Adenomas</b> -Tubular -Apocrino -Pleomórfico -Otros	<b>- Fibroadenoma</b>  <b>- Fibroadenolipoma</b>	<b>- Del estroma</b> -Fibroma, lipoma, leiomioma, angioma, histiocitoma.  <b>- De los nervios</b> - Neurofibroma, Neurinoma, Neuroma, tumor de Abrikossoff  <b>- Con componente epidérmico</b> - Hiperqueratosis, papiloma, molluscum, alteraciones melánicas, alteraciones seboreicas, etc

*Tabla 1. Clasificación de los tumores benignos de la mama.*

Entre ellos merecen una mención especial, debido a su alta frecuencia, el fibroadenoma (FAD) y el tumor Phyllodes benigno.

El fibroadenoma representa en incidencia el tumor sólido benigno más frecuente de la mama. Tiende a presentarse en mujeres jóvenes (entre 15 y 25 años) y no suele manifestarse clínicamente a no ser que su tamaño sea muy grande. Su aparición depende del desarrollo lobular mamario por lo que su existencia más allá de los 35 años, donde este desarrollo ha finalizado, por lo general es raro. En cuanto a su tamaño suelen presentarse como tumoraciones de entre 1 a 3 cm siendo extremadamente raro la presentación por encima de los 4 cm.

El tumor Phyllodes benigno es la presentación de una proliferación mamaria de tipo fibroadenomatosa de gran tamaño con oquedades que confieren al tumor un aspecto irregular. Puede llegar a fijarse a la fascia pectoral y si el crecimiento excede los límites

cutáneos en ocasiones ulceran la piel. Al contrario que el resto de patología mamaria benigna, sobre la cual se realiza tratamiento quirúrgico con extirpación si no hay un diagnóstico claro o si presentan un crecimiento que altere la vida normal de la paciente, este tipo de tumores benignos si han de ser extirpados en todas las ocasiones con márgenes de seguridad por dos motivos: el crecimiento del mismo y la posible aparición de una zona sarcomatosa en el lecho de este tumor que pase desapercibida.

## **1.4- FACTORES DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA**

La etiología definitiva del cáncer de mama es desconocida en la actualidad; es decir, no se puede diferenciar una causa única y clara que al presentarse se desarrolle siempre un cáncer de mama. Por ese motivo se define al cáncer de mama como una patología multifactorial <sup>12</sup>. Sin embargo, si que se han estudiado y se conocen múltiples factores de riesgo que aumentan o multiplican la posibilidad de desarrollar cáncer de mama. Éstos rara vez representan una prevalencia en la población mayor del 10-15%; pero debe hacerse mención al hecho de que sólo en aproximadamente la mitad de los casos de cáncer de mama se llegan a encontrar alguno de estos factores <sup>36</sup>. De manera individual, el riesgo de desarrollar un cáncer de mama debido a la presencia de estos factores aumenta muy poco, pero al no ser excluyentes entre ellos y poder actuar de manera sinérgica el aumento de riesgo total es considerable. Se pueden objetivar estos factores agrupados en la tabla 2.

- **Sexo**: la incidencia de cáncer de mama en el sexo femenino puede calcularse aproximadamente como 100 veces mayor que en el sexo masculino, asociado esto a la mayor exposición a estrógenos y progesterona en las mujeres.
- **Raza y edad**: las mujeres de raza blanca tienen mas riesgo de desarrollar un cáncer de mama, así como aquellas de origen asiático, hispano y nativo americano tienen menor riesgo de morir por este tipo de cáncer. Así mismo, las mujeres por encima de 50 años incrementan el riesgo de padecer esta patología, aumentándose este riesgo en 6,5 veces aproximadamente. Este riesgo sigue creciendo al aumentar la edad (máxima incidencia entre 50 y 70 años).

- **Antecedentes familiares de cáncer de mama:** en casos de afectación de un familiar de primer grado el riesgo de desarrollar cáncer de mama se duplica, y se multiplica por 3 en caso de ser dos el número de familiares de primer grado afectados. La gran mayoría de pacientes que presentan cáncer de mama (hasta un 85%) no presentan ningún familiar afecto por lo que se han definido criterios muy estrictos para la clasificación de familias de alto riesgo.
- **Antecedentes personales del cáncer de mama:** estas pacientes multiplican su riesgo por 3 o 4 veces, ya sea en la mama previamente afecta o en la mama sana.
- **Antecedentes personales de otra patología mamaria:** aumentan el riesgo de manera muy variada en función del tipo de lesión y de su asociación con antecedentes familiares. Por ejemplo, el riesgo se aumenta en 7 veces si la paciente presenta una lesión proliferativa con atipia que se relaciona con antecedentes familiares de cáncer de mama.
- **Densidad mamaria:** la mama densa que tiene un componente fibroso y glandular muy superior al componente graso aumenta en 1,5 veces la posibilidad de aparición de cáncer de mama. Además, esto puede conllevar un diagnóstico difícil por la complicación añadida de la interpretación radiológica artefactada por esta densidad.
- **Radiación sobre la mama:** sobre todo en pacientes que han sido sometidas a radiación terapéutica (radioterapia mediastínica o mamaria previa por ejemplo) con un periodo de latencia de 5 años.
- **Efecto hormonal:** la menarquia precoz y la menopausia tardía suponen una exposición estrogénica aumentada que incrementa el riesgo de desarrollo de cáncer de mama (aumenta el riesgo en 1,03 por cada año de retraso de la menopausia). Del mismo modo, el uso de anticonceptivos orales (ACO) aumenta el riesgo, pero éste queda minimizado por el uso de los mismos en edades de bajo riesgo. El tratamiento hormonal sustitutivo, en especial de estrógenos asociados a gestágenos, también ha presentado un aumento en el riesgo de desarrollo de cáncer de mama <sup>13</sup>.
- **Lactancia materna:** ésta reduce el riesgo por el efecto hormonal de la reducción de los ciclos menstruales y por lo tanto del nivel estrogénico.

- **Exposición a dietilbestrol:** el riesgo se encuentra aumentado tanto para las mujeres que fueron usuarias durante el embarazo como para las hijas de éstas.
- **Índice de masa corporal:** a más índice de masa corporal, más riesgo de padecer un cáncer de mama, siendo más acentuado en fases postmenopáusicas debido al efecto de la aromatasa en tejido adiposo en cuanto a la formación de estrona.
- **Ejercicio físico:** reduce el riesgo relativo de esta patología de manera independiente al índice de masa corporal.
- **Dieta y alcohol:** se ha manifestado este tipo de factor de riesgo al verse aumentado el riesgo de cáncer de mama en los movimientos migratorios en los que las pacientes que provenían de países con baja incidencia de este tipo de cáncer aproximaron en cifras la incidencia al trasladarse a países con tasas mayores a su país de origen, debiéndose esto probablemente a la adopción del estilo de vida y alimentación del nuevo país. Una dieta baja en grasas, baja en carne roja y procesada y alta en consumo de frutas y verduras puede influir reduciendo el riesgo de desarrollo de cáncer de mama. Con respecto al alcohol, el mismo aumenta el riesgo de aparición de cáncer de mama en casi 1,5 veces, aumentando progresivamente según aumenta la ingesta.
- **Tabaco:** parece que exista una posible relación entre el consumo de tabaco y el aumento de riesgo pero aún no se ha encontrado evidencia suficiente para realizar esta afirmación con seguridad. Lo que sí podría estar en relación es que el consumo de tabaco facilite la aparición de polimorfismos genéticos que sean base del desarrollo de este tipo de cáncer.
- **Factores ambientales:** los compuestos ambientales con propiedades similares a los estrógenos presentes en plásticos, pesticidas y cosméticos sí que parecen aumentar el riesgo de aparición de cáncer de mama.
- **Factores genéticos:** incluso por encima de otras neoplasias, el cáncer de mama presenta una característica agregación familiar, aumentando el riesgo cuanto más numerosos son los casos en la familia, más cercano es el parentesco y más temprana es la edad de aparición. De todos los cánceres de mama, sólo el 5-10% se pueden considerar de carácter hereditario y la carga genética que tenga el individuo es el factor que más aumenta el riesgo de desarrollo de cáncer de mama de manera individual. Siempre hay que tener en cuenta que existen



variaciones en el porcentaje de estos riesgos en función de la influencia de otros factores ya explicados previamente. Los genes que más se relacionan con el desarrollo de cáncer de mama y ovario hereditarios son los genes de alta penetrancia BRCA 1 y BRCA 2 con un patrón autosómico dominante. A estos se han incorporado en los últimos años otros genes tales como PALB2, TP53, PTEN y STK11 (estos últimos asociados a síndromes genéticos de manifestación clínica variada) y otros de los que se continúa investigando su importancia como el gen ATM. (Tabla 3)<sup>14</sup>.

Con la realización de la historia familiar se pueden establecer criterios de alto riesgo para el desarrollo de cáncer de mama hereditario que pueden indicar la necesidad de valoración de la mujer en la consulta de consejo genético. En caso de solicitar el estudio de estado de portador de mutación para BRCA y siendo este positivo, se confirmaría la sospecha pero no excluyéndola en caso de ser negativo (Tabla 4)<sup>15 16</sup>.

FACTOR DE RIESGO	
<b>SEXO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Más frecuente en sexo femenino</li> </ul>
<b>EDAD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Más riesgo por encima de 50 años</li> </ul>
<b>ESTILO DE VIDA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alcohol</li> <li>• Vida sedentaria</li> <li>• Tóxicos en pesticidas y cosméticos</li> </ul>
<b>IMC</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obesidad</li> </ul>
<b>EFFECTO HORMONAL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menarquia precoz</li> <li>• Menopausia tardía</li> <li>• Ausencia de lactancia materna</li> <li>• Nuliparidad</li> </ul>
<b>AP Y AF DE CA DE MAMA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento del riesgo si AP de cáncer de mama en esa misma mama o en la contralateral. Aumento del riesgo cuantos más casos en la familia y más cercana la consanguinidad.</li> </ul>
<b>RADIACIONES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo aumentado con tratamientos con radioterapia.</li> </ul>
<b>FACTORES GENÉTICOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 principalmente entre otros aumentan el riesgo. Se multiplica el riesgo si se asocia a los anteriores.</li> </ul>

*Tabla 2. Factores de riesgo de desarrollo de cáncer de mama.*

SÍNDROME	MANIFESTACIÓN CLÍNICA	GEN AFECTO
Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario	Predisposición del cáncer de mama en el 51% en pacientes portadores de la mutación BRCA1 y en el 47% para BRCA2.	BRCA1 Y BRCA 2
Síndrome de Cowden	Desarrollo de lesiones hamartomatosas, cáncer de mama y carcinoma tiroideo.	PTEN
Síndrome de Li-Fraumeni	Sarcoma de partes blandas, tumores cerebrales y cáncer de mama.	P53
Síndrome de ataxia-telangiectasia	Ataxia cerebral progresiva, aumento del 11% de predisposición de cáncer de mama.	ATM
Síndrome de Peutz-Jeghers	Cáncer gastrointestinal, testicular, mama útero y ovarios. Hiperpigmentación bucal.	STK11
Síndrome de Lynch tipo II	Cáncer colorrectal, endometrio, ovario y mama.	MSH2
Síndrome de Muir Torre	Cáncer laríngeo, útero, vejiga y mama.	MSH2

*Tabla 3. Síndromes hereditarios con aumento de riesgo de desarrollo de cáncer de mama.* <sup>17</sup>

<b>Tres o más familiares de primer grado *</b> <b>afectos de mama y/u ovario</b>	
<b>Dos casos entre familiares de primer/segundo grado*:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos casos de cáncer de ovario</li> <li>• Un caso de cáncer de mama y otro de cáncer de ovario</li> <li>• Un caso de cáncer de mama en varón y otro de cáncer de mama/ovario</li> <li>• Dos casos de cáncer de mama en menores de 50 años</li> <li>• Un caso de cáncer de mama bilateral y otro de cáncer de mama (uno &lt; de 50 años)</li> </ul>
<b>Un caso cuando:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años</li> <li>• Cáncer de mama y ovario en una misma paciente</li> <li>• Cáncer de mama bilateral diagnosticado antes de los 40 años</li> </ul>

\* No considerar a los varones al contabilizar el grado de parentesco

*Tabla 4. Criterios clínicos de alto riesgo de cáncer de mama y ovario hereditarios.*

## **1.5- DESARROLLO DE CÁNCER DE MAMA. HISTORIA NATURAL.**

La edad de aparición del cáncer de mama aumenta a partir de los 50 años en su mayoría y raramente se desarrolla antes de los 25 años. Se incrementa exponencialmente a partir de los 35 años <sup>3</sup>.

Los cambios que se dan en la mama que terminan por convertirse en una neoplasia infiltrante (cambios en el epitelio de los lóbulos mamarios) comienzan en su mayoría en la porción terminal de los conductos galactóforos (ducto) y en menor medida en la porción restante o lobulillo. Se presume que los cambios evolutivos en el epitelio de la mama son consecutivos desde el crecimiento hiperplásico típico seguido del atípico con anomalías celulares. Éstos se siguen de alteraciones en la conformación de las células que proliferan pero respetando la membrana basal del epitelio y posteriormente atravesándola convirtiéndose entonces en la neoplasia infiltrante que conocemos como cáncer de mama. Todos estos cambios pueden sucederse en este orden o haberse producido de otra manera pero lo que si se presupone en los mismos es que se desarrollan durante un periodo de tiempo largo y que existe gran variabilidad de presentación en las diferentes pacientes <sup>18</sup>.

En el cáncer de mama, al igual que en otras neoplasias, se utiliza el modelo de crecimiento tumoral basado en los conocimientos matemáticos aportados por Benjamin Gompertz en el siglo XIX. Se define una media de tiempo para duplicación del volumen tumoral de unos 7 meses (variabilidad entre 4 y 12 meses) y de 2 meses y medio para las metástasis del mismo. Este modelo matemático de crecimiento tumoral nos indica que el comienzo de estas neoplasias podría preceder en hasta 10 años a la manifestación clínica del tumor (cuando su tamaño supera 1 cm) y que las metástasis pueden permanecer ocultas hasta 4 años. Por lo tanto, y basados también en los datos aportados por la experiencia de la práctica clínica habitual tras el tratamiento inicial el mayor riesgo de recaída se evidencia a los 5 años, descendiendo sin llegar a desaparecer en los años sucesivos.

El cáncer de mama se comporta como enfermedad sistémica por sus vías de diseminación características y se afronta desde este punto de vista en la actualidad.

- **Diseminación local:** se da de manera contigua por el parénquima mamario y por los conductos de la propia mama. Así mismo se disemina dentro de la misma mama por los conductos linfáticos y por los vasos sanguíneos intramamarios.
- **Diseminación linfática:** desde el tumor inicial se produce embolización celular por los conductos linfáticos que desembocan en su mayoría en la cadena ganglionar axilar. Allí, tras invadir los ganglios linfáticos pueden llegar a traspasar la cápsula del mismo extendiéndose a la grasa periganglionar. La segunda vía de diseminación linfática recae en la cadena ganglionar mamaria interna y la tercera, la cadena ganglionar supraclavicular.
- **Diseminación a distancia:** esta vía de propagación es la que se desarrolla por vía hematógena, pudiendo afectar a cualquier órgano. Los principales son el pulmón, el hueso y el hígado.

## **1.6- MASTOPATÍAS DE RIESGO. LESIONES PRECURSORAS DE CÁNCER DE MAMA.**

En la actualidad se conoce que existen gran cantidad de cambios mamarios que, aunque considerados benignos, confieren a la paciente un aumento de riesgo de desarrollar en el futuro de cáncer de mama. Estudios observacionales retrospectivos han conseguido analizar las características de los tumores malignos de mama presentados en la población precedidos de lo que se conoce como lesiones mamarias benignas <sup>19</sup>.

Se estima que el 1,8% de las pacientes sometidas a cribado poblacional en España obtendrá como resultado del estudio una biopsia diagnóstica con resultado de benignidad <sup>20 21</sup>.

El riesgo de desarrollo de cáncer de mama se calcula como moderado para las lesiones benignas que no se comportan como proliferativas, algo más aumentado para aquellas proliferativas sin atipia y mucho más incrementado para las que sí la presentan <sup>22 23</sup>.

Estas pacientes por lo tanto pueden ser beneficiarias de programas de cribado especiales adaptados en periodicidad y técnicas basados en su riesgo de desarrollo de

cáncer de mama calculado. El riesgo aumentado se considera cuando la lesión ha sido confirmada previamente histológicamente y se acepta que el riesgo es similar para ambas mamas aunque la lesión precursora solo se diagnostique en una de ellas <sup>6</sup>.

Estas pacientes con riesgo aumentado por presentar una lesión mamaria benigna, en su mayoría no desarrollan un carcinoma infiltrante (superando la membrana basal del epitelio mamario), sino que llegan a presentar lo que se conoce como Carcinoma Ductal In Situ (CDIS). Aquellas que si llegan a desarrollar un carcinoma infiltrante se caracterizan por presentar características del mismo que le confieren un peor pronóstico como mayor tamaño, índice de proliferación aumentado, y metástasis a distancia.

Como se ha hecho referencia previamente algunas de las lesiones mamarias de riesgo o precursoras de desarrollo de cáncer de mama son las conocidas como hiperplasias mamarias. Entre éstas y el carcinoma invasor de mama se encuentran las lesiones preinvasivas, que son aquellas lesiones malignas pero que no han sobrepasado por el momento la membrana basal y por lo tanto no tienen capacidad de diseminación.

Entre estas lesiones encontramos:

- **Hiperplasia ductal típica o usual (HDU):** es la proliferación de la celularidad ductal que generan luces secundarias dentro del propio conducto. Se ha evidenciado un discreto aumento de desarrollo de cáncer de mama en pacientes con estos cambios mamarios en seguimientos a largo plazo <sup>24</sup>.
- **Hiperplasia ductal atípica (HDA):** la proliferación previamente descrita en este caso adopta características incompletas de carcinoma ductal in situ, como por ejemplo un tamaño menor, llegando a ser realmente dificultosa su diferenciación del mismo en algunos casos. Su presentación clínica habitual son las microcalcificaciones presentes en mamografía que al ser biopsiadas mediante técnica de biopsia con aguja gruesa (BAG) se puede llegar a detectar carcinoma invasor hasta en un 30% de los casos en los que se realiza biopsia escisional, llegando a reducirse hasta el 13-21% en los casos en los que el diagnóstico histológico se ha realizado mediante biopsia asistida por vacío (BAV)<sup>25</sup>. El manejo clínico estándar es quirúrgico en la actualidad, a la espera de que se desarrolle

evidencia suficiente para clasificar a los pacientes de bajo riesgo que pudiesen ser manejadas con control clínico estrecho.

- **Hiperplasia lobulillar atípica (HLA):** la alteración de la celularidad en la porción lobulillar de las unidades mamarias no altera la estructura del acino, pero si lo invade de manera irregular. Se puede diferenciar del carcinoma lobulillar in situ estimando el porcentaje de aumento de celularidad, que es inferior al 50% en estos casos. A diferencia de la HDA, se puede asumir el manejo para reducir el riesgo de desarrollo de cáncer de mama de estas pacientes con quimioprevención con hormonoterapia. En caso de que la paciente presente predisposición genética añadida la mastectomía profiláctica bilateral podría ser considerada según las sociedades médicas de Estados Unidos, pero a día de hoy no se contempla en nuestro medio por el momento <sup>26</sup>.
- **Carcinoma Ductal In Situ (CDIS o carcinoma intraductal):** los cambios en la celularidad del ducto de las unidades mamarias son similares a los producidos en la HDA con algunas características que los diferencian, como son el tamaño superior a los 2 mm y células con núcleos redondos o monomorfos. En este caso, las células tumorales revisten los conductos sin sobrepasar la membrana basal y puede presentarse a nivel histológico y molecular de forma muy heterogénea. Existen variantes de CDIS con diferente patrón de crecimiento (comedo, sólido, cribiforme, etc) y su hallazgo suele ser en el cribado mamográfico en forma de microcalcificaciones. Su caracterización molecular dependiendo en mayor medida de la expresión de receptores estrogénicos definirá el modo de abordaje de esta patología así como el riesgo de recidiva del mismo, que condicionará el seguimiento de estas pacientes <sup>27 28</sup>. Su manejo supone en numerosas ocasiones un reto para el clínico que lo valora, pues se contempla que el uso de la resonancia magnética como técnica de imagen puede ser de gran ayuda, sin llegar a haber evidencia en el momento actual de que su uso rutinario en esta patología garantice una mejor técnica quirúrgica <sup>29</sup>. Es muy común encontrar esta entidad asociada a lesiones infiltrantes o incluso que el CDIS forme parte en un porcentaje variable de un carcinoma infiltrante. Se puede realizar un manejo

conservador de la mama si el tamaño de la relación mama-tumor lo permite, siempre con márgenes de seguridad de al menos 2 milímetros (tanto si van a recibir adyuvancias con radioterapia como si no) <sup>30</sup>; la mastectomía radical modificada se contempla en casos de CDIS más extensos. La técnica de biopsia selectiva de ganglio centinela se recomienda en todos los casos que se vaya a realizar una mastectomía y también en aquellas pacientes programadas para cirugía conservadora que presentan tumores mas extensos o con histología que manifiesta una mayor agresividad <sup>31</sup>.

- **Carcinoma Lobulillar In situ (CLIS):** en estos casos, la proliferación celular se da en los conductos intralobulillares con células pequeñas, monomorfas y redondas. Se presenta en un gran número de casos de manera multicéntrica y en otro porcentaje no desdeñable, bilateral (hasta el 30%). Se suelen presentar como hallazgo casual en forma de microcalcificaciones y ser asintomática. Se puede manejar con seguimiento en caso de que se hayan extraído todas las microcalcificaciones con la biopsia del diagnóstico, o incluso se puede manejar con quimioprevención. En caso de que no haya sido así se debe realizar la escisión quirúrgica de la zona para descartar su asociación con CDIS o con algún tipo de carcinoma infiltrante <sup>32</sup>. En estos casos, no es necesaria la escisión de la lesión con márgenes de seguridad ni está recomendada la técnica del ganglio centinela, aunque la posibilidad de realización de una mastectomía radical modificada bilateral en caso de que la paciente no quiera asumir el riesgo de desarrollo futuro de cáncer de mama, que se estima en un 1% sí está contemplada <sup>133</sup>. En esta entidad, el uso de la RMN para el diagnóstico y el seguimiento, que deberá ser de forma anual, está más extendido.

## **1.7- PREVENCIÓN PRIMARIA Y PREVENCIÓN SECUNDARIA**

Existen numerosos factores de riesgo que afectan al desarrollo de un cáncer de mama. Aquellas medidas que adoptemos para reducir dicho riesgo, antes de que la enfermedad haya aparecido es lo que se conoce como Prevención Primaria. Estas medidas son generalizadas para toda la población en las que se realizan estas recomendaciones, pudiendo añadirse a las mismas otras en caso de que la población presente algún factor de riesgo o condición no modificable que aumente más aún en su caso el riesgo de desarrollar este tipo de cáncer. La SEOM especifica los niveles de medidas de prevención para patología oncológica, con modificaciones específicas para el cáncer de mama. Estas consisten entre otras en evitar el sobrepeso y la obesidad, reducir el consumo de alcohol y promover la lactancia materna y las gestaciones. Dentro de los cánceres asociados a una exposición ocupacional se encuentra también el cáncer de mama, aunque en un segundo plano teniendo más relevancia otros como el cáncer de pulmón y de vejiga.

Se ha determinado en estudios observacionales que el consumo de alcohol puede llegar a aumentar ligeramente el riesgo de desarrollo de cáncer de mama en hasta un 10% por cada bebida alcohólica que se tome al día, probablemente relacionado con un aumento del nivel estrogénico de fisiopatología no bien filiada en el momento actual, así como que la lactancia materna reduce en un 4% el riesgo de desarrollo por cada 12 meses de lactancia acumulada <sup>34</sup>. Existen a día de hoy herramientas utilizadas a nivel internacional y adaptados a las diferentes poblaciones basadas en el índice de riesgo de Gail para establecer una probabilidad de desarrollo de cáncer de mama y poder realizar medidas personalizadas (Breast Cancer Risk Assessment Tool) <sup>35</sup>.

La Prevención Secundaria son todas aquellas medidas que se toman a cabo a nivel poblacional para detección precoz de determinadas patologías. La necesidad de desarrollo de todas estas medidas radica en que la Prevención Primaria muestra resultados muy a largo plazo (por el elevado tiempo de latencia de la mayoría de los cánceres) y que la fisiopatología subyacente a la mayoría de los procesos oncológicos no es bien conocida en el momento actual. El cáncer de mama es una de estas patologías susceptibles de medidas de Prevención tanto Primaria como Secundaria. Esta segunda



cuenta como objetivos los reseñados en la Tabla 5 y como herramientas las técnicas reflejadas en la Tabla 6.

OBJETIVOS
1- Disminuir la prevalencia
2- Evitar secuelas e invalideces
3- Mejorar el pronóstico
4- Disminuir las tasas de mortalidad

*Tabla 5. Objetivos poblacionales de la Prevención Secundaria. SEOM 2018.*

TÉCNICAS
-Educación sanitaria de la población
- Estudios de detección selectiva
-Detección selectiva clínica
-Búsqueda de casos (case-finding)
-Detección selectiva de la población
-Cribado poblacional o screening

*Tabla 6. Técnicas de la Prevención Secundaria. SEOM 2018.*

La educación sanitaria de la población consiste en hacerla partícipe del conocimiento de los síntomas y signos precoces de aparición de algún tipo de cáncer y reforzar el papel de la Atención Primaria en la divulgación de esta información.

La detección selectiva clínica de la población consisten en aquellos casos que se diagnostican estando el paciente asintomático y que acuden al sistema sanitario por otro motivo.

La prevención farmacológica se encuadra dentro de estas herramientas de Prevención Secundaria en las que aplicada terapia farmacológica (o quimioprevención) se intenta reducir la aparición de determinadas neoplasias. En caso de cáncer de mama, estas

medidas serían inicialmente aplicables de manera selectiva a pacientes con susceptibilidad especial para desarrollar esta neoplasia<sup>36 37</sup>. Numerosos estudios se han llevado a cabo para establecer el beneficio y la seguridad de las diferentes herramientas de las que disponemos actualmente, todas ellas desde el punto de vista hormonal en el que se asume están expuestos estos tumores de mama, por lo que un bloqueo a este nivel podría conllevar beneficios. Estas investigaciones se iniciaron con el fármaco tamoxifeno. Se determinaron conclusiones en las que existe la posibilidad de administrar este fármaco en prevención del que obtendrá un gran beneficio las pacientes sobretudo premenopáusicas con las limitaciones de sus efectos secundarios como son los que se producen a nivel endometrial y a nivel vascular. Posteriormente, se valoraron terapias con raloxifeno e inhibidores de la aromatasa (anastrozol), estableciéndose beneficios del primero sólo en mujeres postmenopáusicas y reduciendo el riesgo de carcinoma infiltrante en menor medida que el tamoxifeno<sup>38</sup>. El anastrozol por otro lado parece tener resultados más prometedores a los 5 años según información obtenida del estudio IBIS-II. En éste se concluye que tras este periodo de tratamiento preventivo con este inhibidor se podría llegar a reducir el riesgo de aparición de cáncer de mama en un 50% de las pacientes, sólo en tumores que expresan receptores hormonales<sup>39</sup>. Por último, el estudio MAP3/Excel que aborda la prevención farmacológica con exemestano, muestra resultados muy prometedores de tratamiento preventivo con este fármaco. El mismo reduce en un 65% el riesgo de desarrollo de cáncer de mama con respecto al grupo placebo, con una tolerancia mayor por la mínima aparición de efectos secundarios asociada a este grupo farmacológico<sup>36</sup>.

Por todos estas informaciones obtenidas, agencias internacionales (ASCO, NICE, USPSTF) incluyen en sus guías de práctica clínica el uso de estas terapias quimiopreventivas para determinadas pacientes<sup>40 41</sup>.

La mastectomía bilateral profiláctica también se encuentra contemplada dentro de todas estas medidas de Prevención Secundaria. Es una medida que puede ser contemplada en situaciones de aumento de riesgo genético de desarrollo de cáncer de mama (portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2) y pacientes con diagnóstico de CLIS que no deseen asumir el riesgo de desarrollo de esta neoplasia<sup>32 42</sup>.

## 1.8- TÉCNICAS DE CRIBADO Y DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

### **“SCREENING”**

Enmarcado dentro de las herramientas de la Prevención Secundaria, el “*screening*” o cribado poblacional se define como el conjunto de medidas adoptadas sobre una población no seleccionada con el objetivo de realizar un diagnóstico precoz de alguna patología para poder tratar la misma en periodos muy tempranos. En concreto, el cribado en la población española para el cáncer de mama está estrictamente definido y diseñado por la competencia de las Comunidades Autónomas en la población, que abarca de entre 45-50 años como edad de inicio y los 69 años como edad de fin del mismo. En nuestro medio, el Ministerio de Sanidad, Políticas Sociales e Igualdad desde el año 2010 mediante la Comisión de Salud Pública y el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud llevan elaborando y mejorando medidas generales para las autonomías sobre cribado y sobre programas de implantación de los mismos. Entre estas medidas se encuentra la creada en 2006 y actualizada en 2009 sobre el cribado poblacional para cáncer de mama, de cuello de útero y colorrectal.

Todo programa de “*screening*” debe tener unas características mínimas que cumplir en relación de aumentar al máximo la eficiencia de las intervenciones que se llevan a cabo.

EN RELACIÓN A LA ENFERMEDAD	EN RELACIÓN A LA POBLACIÓN	EN RELACIÓN AL PROGRAMA	EN RELACIÓN A LA PRUEBA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fase presintomática identificable</li> <li>• Tratamiento eficaz</li> <li>• Problema de salud público</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definida y accesible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficacia probada en ensayos aleatorios</li> <li>• Planificación previa</li> <li>• Acceso a la población garantizado</li> <li>• Garantizar diagnóstico y tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficacia</li> <li>• Sensibilidad</li> <li>• Especificidad</li> <li>• Valor predictivo</li> <li>• Reproducible, sencilla, segura y barata</li> <li>• Aceptada por la población y sanitarios</li> </ul>

*Tabla 7. Características que ha de cumplir un programa de cribado poblacional. SEOM.*

En concreto para el cáncer de mama el Ministerio de Sanidad español y el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA) establece un cribado poblacional, realizado de

manera bienal, por medio de mamografía en mujeres de entre 50 y 69 años. En este diseño, la participación de las mujeres se estima por encima del 70%, y se ha demostrado su eficiencia <sup>43</sup>. De la mayoría de los estudios realizados se deduce que con la correcta aplicación de los programas de cribado se reduce el riesgo de muerte por cáncer de mama entre un 25 y un 30% <sup>6</sup>.

Una de las principales desventajas de la implantación de este programa de cribado ha demostrado en estudios que al menos el 20% de las pacientes que se someten al mismo durante un periodo de 20 años necesitará una nueva valoración mamográfica, o incluso invasiva mediante biopsia en el 1% de las mismas, con la afectación física y psicológica que ello conlleva <sup>44</sup>. Otra de las desventajas es el sobrediagnóstico (hasta en el 10% de las mujeres) de lesiones que nunca se hubieran manifestado clínicamente que conllevan a situaciones de sobretratamiento al manejar estas lesiones presuponiendo que van a progresar, aun sabiendo que un porcentaje desconocido de las mismas no lo harán <sup>45</sup>.

La información recibida por las pacientes en el programa de cribado de cáncer de mama se realizan en nuestro medio en su mayoría por medio de aviso de citación por correo postal. Dado que las competencias en materia de Sanidad están transferidas a las diferentes Comunidades Autónomas del país, la información recibida puede, y es, diferente entre ellas y en diferentes periodos de tiempo. Estudios demuestran como la información recibida no es la suficiente, o lo suficientemente clara, para que cualquier paciente que reciba notificación pueda tomar la decisión de participar en el programa de cribado <sup>46</sup>.

## **TÉCNICAS DE IMAGEN: MAMOGRAFÍA, ECOGRAFÍA, RMN**

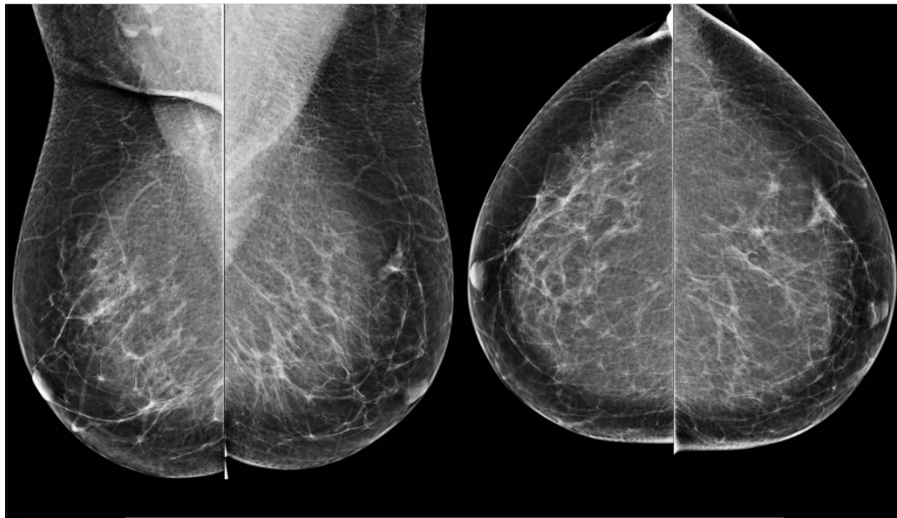
La mamografía sigue considerándose a día de hoy un método de alta especificidad y de buena sensibilidad para el diagnóstico del cáncer de mama. Ha demostrado su eficacia como método de detección precoz en mujeres asintomáticas entre 45-50 y 65-70 años y por eso es la técnica de elección para los programas de cribado <sup>6</sup>. La misma se realiza con la elaboración de dos proyecciones (craneocaudal y oblicua mediolateral) pudiendo haber más complementarias. La interpretación de las imágenes obtenidas dependen de personal entrenado cuya experiencia es fundamental con la consecuente catalogación

en el sistema BIRADS (breast imaging reporting and data system) creado por el Colegio Americano de Radiología <sup>47 48</sup>.

BIRADS	
<b>0</b>	Incompleto. Necesidad de estudios de imagen complementarios.
<b>1</b>	Negativo
<b>2</b>	Benigno
<b>3</b>	Probablemente benigno
<b>4</b>	Sospechoso. <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4A: baja sospecha de malignidad</li> <li>• 4B: moderada sospecha de malignidad</li> <li>• 4C: alta sospecha de malignidad</li> </ul>
<b>5</b>	Muy alta sospecha de malignidad
<b>6</b>	Confirmación histológica de malignidad

*Tabla 8. Clasificación BI-RADS . American College of Radiology.*

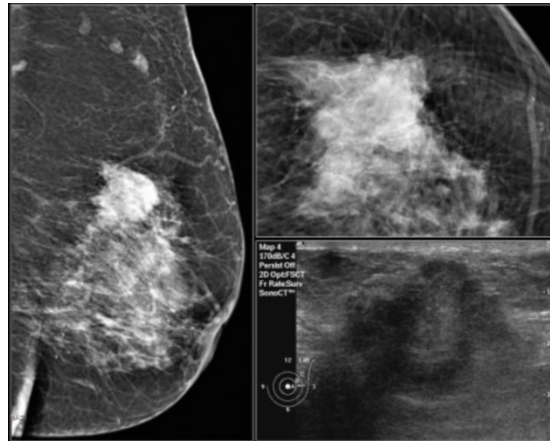
Todas aquellas mamografías clasificadas con un nivel 4 o superior requerirán estudios histológicos complementarios, y aquellas clasificadas con un nivel 3 requerirán control en periodos variables. Tradicionalmente se ha contado con métodos mamográficos analógicos que han sido sustituidos en la actualidad por métodos digitales, sin que los últimos hayan demostrado un aumento en la tasa de diagnóstico de cáncer de mama. Lo que si ha demostrado aumentar esta tasa es la práctica de tomosíntesis, que consiste en la obtención de imágenes por planos de la mama de la paciente y salvando la superposición de estructuras que en ocasiones dificulta la interpretación de los hallazgos. Con esta técnica se puede llegar a construir una imagen en 2D tradicional con todos los cortes obtenidos en la conocida como “mamografía sintetizada”.



*Figura 6. Proyecciones mamarias mediolateral oblicua y craneocaudal. ACR BI-RADS® Atlas*

La mamografía es también de elección para pacientes sintomáticas por encima de los 30 años en los que se pueden encontrar hallazgos como nódulos, calcificaciones agrupadas, distorsiones o hallazgos asociados a patología mamaria maligna. En aquellas pacientes sintomáticas por debajo de los 30 años se recomienda comenzar el estudio mamario con la ecografía de ambas mamas y complementarla con mamografía en caso de hallazgos sospechosos <sup>49</sup>.

La ecografía mamaria no ha demostrado a día de hoy utilidad en los programas de cribado, pero sí ha demostrado ser útil en aquellas pacientes sintomáticas. Se ha descrito semiología para los hallazgos ecográficos posibles como nódulos, quistes y adenopatías entre otros con la ventaja de que esta técnica es capaz de valorar la vascularización de la lesiones diagnosticadas. Ciertas características de los nódulos hallados (forma, orientación, bordes, consistencia, etc) y de las adenopatías (espesor de la cortical, tamaño, situación, etc) son indicativos de sospecha de patología mamaria. Ésta puede estar relacionada con el cáncer de mama en concreto que será preciso estudiar para obtener un diagnóstico histológico. Desde este punto de vista la ecografía también es una herramienta adecuada para realizar la toma de biopsias con control por imagen.



*Figura 7. Ilustración mamográfica y ecográfica de nódulo mamario con características de malignidad. ACR BI-RADS® Atlas*

Por último cabe destacar el papel creciente que ha tenido en los últimos años la realización de técnicas mediante resonancia magnética para el estudio de la mama. Ésta si que tiene importante relevancia en cuestión de cribado, sola o asociada a la mamografía, en pacientes seleccionadas (portadoras de mutación BRCA1 y BRCA2, antecedentes de riesgo de desarrollo de cáncer de mama e incluso aquellas pacientes diagnosticadas de atipia citológica), aunque aun no hay un consenso generalizado más allá de recomendaciones de las sociedades científicas. En el caso de diagnóstico tras aparición de sintomatología se ha evidenciado una sensibilidad excelente para carcinomas infiltrantes basada en el comportamiento metabólico neoangiogénico del cáncer de mama, siempre correlacionados con hallazgos mamográficos o ecográficos complementarios <sup>50</sup>.

En lo referente al uso de resonancia magnética nuclear para el cribado, en concreto en su uso en las paciente sintomáticas o de alto riesgo, si están bien establecidas las indicaciones <sup>6 51</sup>:

1. Estadificación loco-regional previa a cirugía o neoadyuvancia (para valorar multicentricidad o multifocalidad).
2. Monitorización y evaluación de pacientes en tratamiento adyuvante.
3. Búsqueda de tumores primitivos en casos de carcinoma oculto.
4. Detección de posible recidiva en pacientes tras tratamiento conservador.

5. Detección de posible recidiva en pacientes mastectomizadas y reconstruidas.
6. Detección sistemática en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama.
7. Otras situaciones, incluyendo telorragias, no aclaradas por técnicas clásicas, nódulos múltiples, etc.

## TÉCNICAS INVASIVAS: PAAF, BAG, BAV

Cuando por técnicas de imagen, en programas de cribado o por sintomatologías mamaria se clasifican los hallazgos según criterios BIRADS, y estos indican la necesidad de realización de estudio histológico, se plantean diferentes métodos de obtención del material para el diagnóstico. Ninguna técnica invasiva para el diagnóstico debe ser llevada a cabo previa toma de imágenes, pues las mismas producen cambios mamarios que pueden, o bien ser interpretados como sospechosos o bien enmascarar signos subyacentes, que confundan en el proceso diagnóstico.

Todo nódulo de mama o todo hallazgo mamario ha de ser sometido por recomendación al “triple test”. Consiste en una suma entre la exploración física, la prueba de imagen y la biopsia histológica para el diagnóstico del hallazgo sospechoso. Si las tres coinciden en diagnóstico de sospecha de malignidad, la certeza diagnóstica definitiva llega a ser superior al 90% <sup>52</sup>. De todos los métodos de biopsias, el “*gold standard*” es la biopsia escisional completa de la lesión sospechosa, pero esta práctica no es común dada la cantidad de falsos negativos que se pueden obtener y las consecuentes complicaciones que un proceso quirúrgico puede conllevar.

- **Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF):** se obtiene material citológico para su estudio. Habitualmente es una técnica que no precisa anestesia local, se realiza con agujas de pequeño calibre (20-25G) y se realiza mediante aspiración por vacío. Es una técnica que aunque tiene una sensibilidad no desdeñable, cuenta con un importante número de falsos negativos. En muchas ocasiones se obtiene un resultado de celularidad atípica o sospechoso que precisará de un estudio complementario para obtener material histológico que cumplimente el diagnóstico <sup>53</sup>. Dadas las características de esta técnica la decisión de manejo quirúrgico de estas lesiones no serán basadas únicamente en le PAAF. De las



muestras citológicas que se obtienen mediante PAAF se clasifican las mismas según terminología internacional desde C1 hasta C5, correspondiente este último a citología de malignidad <sup>54</sup>. Por otro lado esta opción de técnica invasiva puede ser utilizada para evacuación de quistes palpables y punción de adenopatías axilares para su estudio ante la sospecha de afectación axilar.

- **Biopsia con Aguja Gruesa (BAG):** constituye la técnica de elección en el diagnóstico de lesiones sospechosas. En este caso las agujas que obtienen el material histológico para estudio son de mayor calibre (14G) y sí se precisa de la administración de anestesia local para la realización de la técnica. La seguridad diagnóstica con esta técnica guiada por ecografía es superior al 95% y sí que permite la toma de decisiones quirúrgicas con el resultado obtenido, permitiendo a su vez disminuir el número de cirugías necesarias, del tipo biopsia escisional, para el diagnóstico <sup>55</sup>. La principal desventaja de las biopsias obtenidas por BAG es la posible infraestimación en el diagnóstico. Esta situación se da sobre todo en las biopsias de microcalcificaciones en las que se obtiene un diagnóstico de CDIS o HDA y que puede subestimar la presencia asociada de componente infiltrante en el mismo. Este procedimiento estaría indicado en aquellas lesiones clasificadas como BI-RADS 4 y 5 y excepcionalmente en aquellas tipo BI-RADS 3 en los que no se vaya a realizar el seguimiento radiológico por cualquier motivo <sup>56</sup>. Al igual que en la PAAF, existe una terminología internacional adaptada para los hallazgos mediante esta técnica que los clasifica desde un nivel B1 hasta un nivel B5, siendo este último resultado de malignidad.
- **Biopsia Asistida por Vacío (BAV):** indicada para lesiones en los que la técnica BAG no es resolutive o para evitar la biopsia escisional por cirugía. La aguja con la que se realiza la técnica es incluso más gruesa, de calibre 7-11G, y se encuentra montada en un dispositivo asistido por vacío. En muchas ocasiones ha permitido ser también una técnica terapéutica al realizar una biopsia completa de la lesión, pues la cantidad de material obtenido mediante BAV es mayor y de manera más continua que con las técnicas previamente descritas. Por estos mismo motivos, es recomendable dejar en el lecho de la lesión algún tipo de marcador radiopaco por si, en caso de ser necesario un estudio adicional, no fuese posible su

localización al haber desaparecido los signos radiológicos biopsiados <sup>57</sup>. Estaría especialmente indicada en caso de microcalcificaciones y lesiones visibles sólo por resonancia magnética; y ante casos de no concordancia entre los hallazgos radiológicos y de anatomía patológica <sup>58</sup>. Desde el punto de vista terapéutico se podría utilizar para escisión de lesiones benignas previamente confirmadas con PAAF o BAG y para drenaje de abscesos entre otros <sup>59 60</sup>.

Para obtener estas muestras histológicas para su estudio y diagnóstico se debe tener en cuenta en todo momento si la lesión que se está estudiando es lo que se conoce como lesión palpable o si por el contrario se trata de una lesión no palpable. En caso de que sea palpable o evidenciable mediante técnicas simples la obtención del material es más simplificada, pero en caso de que se cuente con una lesión no palpable se ha de recurrir a técnicas más complejas para obtener el material preciso para estudio. Es el caso de las microcalcificaciones o lesiones consistentes en pequeñas distorsiones entre otras <sup>61</sup>. Estas serán localizadas mediante una guía estereotáxica, consistente en el cálculo de las coordenadas de situación de dichas lesiones para su posterior biopsia. Estas técnicas precisan de equipos especiales para la toma de la muestra tales como mesas pronas en las que la paciente se coloca exponiendo la mama que va a ser biopsiada y mediante cálculo estereotáxico se realiza la punción correspondiente mediante BAG o BAV <sup>62</sup>. Al ser una técnica basada en cálculos objetivos a partir de pruebas de imagen previas se convierte en un procedimiento muy poco operador-dependiente. En otras ocasiones la guía no se realiza por estereotaxia a partir de mamografías, sino que es la resonancia magnética la que se utiliza para localizar las lesiones con comportamiento sospechoso que han de ser biopsiadas.

## ESTUDIO DE EXTENSIÓN

El cáncer de mama se concibe como una enfermedad sistémica que, aunque su manejo inicial sea locorregional, no debe obviarse la posibilidad de diseminación a distancia. En todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama se pueden utilizar técnicas como:

- Radiografía de tórax: para valoración pulmonar y mediastínica.
- Ecografía abdominal: para valoración hepática, aunque suele ser necesario la complementación de ésta con el TAC.
- TAC: útil para la estadificación y valoración pulmonar. Permite valorar la respuesta al tratamiento y discernir entre diagnósticos dudosos <sup>63</sup>.
- PET-TAC siendo éste último de especial indicación en pacientes con tumoraciones localmente avanzadas y en pacientes con alta sospecha de cáncer de mama metastásico. También puede llegar a ser de utilidad en la planificación del tratamiento con radioterapia y de guía para biopsia <sup>64 65</sup>.
- Gammagrafía ósea: Cuenta con una gran sensibilidad pero una baja especificidad para el diagnóstico de metástasis óseas. Aun así, constituye la técnica más útil para la valoración precoz y la monitorización de la enfermedad a dicho nivel basándose en la actividad osteoclástica tumoral de las metástasis óseas, presentes en hasta el 80% de las pacientes con cáncer de mama avanzado <sup>66</sup>.

## **1.9- CLÍNICA DEL CÁNCER DE MAMA**

La presentación clínica de esta patología puede darse de forma variada, desde una lesión clínicamente visible o como un cáncer de mama “oculto” <sup>1</sup>. Las lesiones visibles se describen tradicionalmente como nódulos sólidos sospechosos de malignidad (palpables o no), distorsiones parenquimatosas, asimetrías, calcificaciones o adenopatías sospechosas. Ante el hallazgo en las pruebas de imagen de uno de estos signos se protocoliza realizar una de las pruebas diagnósticas previamente descritas para su tipificación.

Los casos de cáncer de mama que se presentan sin hallazgos clínicos son aquellos que se diagnostican en los programas de cribado poblacional o cribado oportunista de manera habitual.

El nódulo palpable sigue siendo la forma de aparición más frecuente (60-75% de los casos) y suelen presentarse con consistencia dura, de bordes irregulares, adheridos a tejidos adyacentes, con alteraciones en la piel mamaria suprayacentes, etc.

El dolor mamario no cíclico <sup>6</sup> o mastalgia se encuentra presente clínicamente en pacientes con cáncer de mama hasta en un 30% de las mismas.

La adenopatía axilar como presentación clínica de esta entidad sin evidencia de hallazgos a nivel mamario es algo infrecuente (0,5% de los casos) y ante su hallazgo se debe realizar estudio histológico de la misma acompañado de estudio por imagen de ambas mamas. El objetivo de filiar histológicamente los hallazgos axilares es el de descartar otro origen diferente al mamario ante la probabilidad de no identificar por técnicas de imagen ninguna característica de sospecha.

Cabe destacar como presentación clínica del cáncer de mama la secreción mamaria evidenciable, que, aunque en su mayoría responden a procesos inflamatorios y funcionales pueden corresponder a procesos tumorales en el 5-8% de los casos, apareciendo como telorragia uniorifical en la mayoría de los casos. La citología de la secreción presenta una baja sensibilidad y especificidad pero está aceptado su uso para comenzar a realizar un diagnóstico. En caso de que corresponda a la presentación clínica de patología mamaria maligna suele corresponder a casos compatibles con carcinoma ductal.

## **1.10- TIPOS HISTOLÓGICOS DE CÁNCER DE MAMA**

Los cánceres de mama se agrupan tradicionalmente según su tipo histológico. La información del tipo concreto al que corresponde cada caso es de mucha relevancia, pero además otros hallazgos anatomopatológicos que han ido desarrollándose a lo largo de los años pueden aportar mucho valor pronóstico y de supervivencia. La clasificación característica que en la actualidad se maneja de estos tumores invasivos es aquella modificada por Elston y Ellis <sup>67 68</sup>. Fue desarrollada en el año 1991 y contempla el grado de diferenciación celular como uno de los factores de mayor importancia junto con el pleomorfismo nuclear y la actividad mitótica tumoral.

Los tipos histológicos clasificatorios se obtienen en función de la estirpe celular a la que pertenecen los grupos: epiteliales, mesenquimáticos, mixtos, procesos linfoproliferativos y metástasis de otro origen.

Los más frecuentes son aquellos de origen epitelial entre los que se encuentran el Carcinoma Ductal Infiltrante y el Carcinoma Lobulillar Infiltrante, ambos principales representantes de las neoplasias de mama mas frecuentes.

De entre los tumores epiteliales clasificamos:

- **Carcinoma Ductal Infiltrante:** es de entre todos los tipos el más frecuente (de entre 40-80% según la serie consultada) y se caracteriza por su formación tubular con atipia con ausencia de membrana basal y carácter invasor. Esta amplitud de rango en cuanto a la aparición de este tipo histológico se explica por la aplicación no estricta de criterios de clasificación anatomopatológicos. En muchos de los casos éste se asocia a la presencia de Carcinoma Intraductal y/u otros tipos celulares (hasta en un 80%). Según la Organización Mundial de la Salud el mismo puede ser conocido a su vez como carcinoma de tipo histológico no específico (ductal NST), de otro tipo no especificado (NOS) y como carcinoma ductal infiltrante propiamente dicho <sup>12</sup>. Esta nueva definición dentro del CDI se debe a la necesidad de describir el comportamiento de estos tumores en concreto evitando la generalización del término “ductal”. Únicamente se decidió aplicar su uso para eliminar el concepto de que todos son derivados exclusivamente del epitelio ductal mamario dado que se ha demostrado que en ciertos casos puede surgir desde el lóbulo acinar, aunque esta teoría no ha sido ampliamente probada. Macroscópicamente no se caracterizan especialmente por ninguna característica y su presentación puede ser de un tamaño muy variable. Suele tener unos bordes irregulares mal definidos y una superficie blanca-grisácea.
- **Carcinoma Lobulillar Infiltrante:** ocupa el segundo lugar en frecuencia de todos los tipos histológicos (entre el 5-15%) y tiende a formar estructuras alrededor de los conductos mamarios. Frecuentemente se asocia a Carcinoma Lobulillar In Situ y se presenta en gran número como una tumoración multicéntrica y bilateral. Suele presentarse en pacientes de una edad ligeramente superior a las pacientes del carcinoma ductal infiltrante (entre 57 y 65 años habitualmente), estando esto probablemente relacionado con la terapia hormonal sustitutiva o el consumo aumentado de alcohol. Su localización muestra una tendencia a ser central en muchos de los casos en comparación con el carcinoma ductal

infiltrante <sup>69</sup>. Macroscópicamente puede resultar más difícil de valorar debido a su característico patrón de crecimiento difuso y en ciertas series de casos se define una tendencia ligeramente superior a ser una tumoración mayor en cuanto a tamaño en comparación con el CDI.

- **Carcinoma tubular:** suelen representar un reto diagnóstico comparativo con el carcinoma ductal (en concreto de tipo esclerosante) y son precisas técnicas de inmunohistoquímica para su tipificación. Llega a representar el 2% de todos los tumores de mama en la mayoría de las series y mamográficamente no se comporta como una masa ocupante.
- **Carcinoma cribiforme:** Representa entre el 0,3 y el 0,8% de todos los cánceres de mama y su pronóstico es muy bueno en general dado que el patrón que tiene es similar al carcinoma ductal in situ con crecimiento cribiforme. Se traduce radiológicamente como una masa espiculada con microcalcificaciones en su interior en la mayoría de los casos. Presentan de manera general una atipia leve o moderada. Al diagnóstico y en el momento de la cirugía la media de tamaño de este tipo de tumores puede llegar a alcanzar los 3 cm <sup>70</sup>.
- **Carcinoma mucinoso:** en este tipo de tumor mamario los nidos celulares se encuentran rodeados de mucina y en ocasiones pueden expresar marcadores neuroendocrinos.
- **Carcinoma medular:** el carcinoma ductal infiltrante de alto grado presenta características muy similares a este tipo histológico pero difieren marcadamente en su pronóstico por lo que los criterios diagnósticos del carcinoma medular son muy estrictos. Llegan a representar el 1% de todos los casos de cáncer de mama, e incluso tasas superiores según las series, variabilidad adjudicada al hecho de la aplicación más o menos estrictas de los criterios diagnósticos histológicos de los carcinomas medulares.
- **Carcinoma apocrino:** este tipo de carcinoma se define en cualquier otro tipo histológico epitelial de cáncer de mama que exprese este tipo de diferenciación en más del 90% de sus células. Este tipo se puede ver en hasta el 4% de todos los cánceres de mama en términos de prevalencia. Se puede considerar uno de los cánceres de mama más inespecíficos al poder ser catalogados dentro de

cualquier otro tipo histológico y de tener una presentación clínica variable que no predomina en ninguna de sus variantes.

- **Carcinoma inflamatorio:** se pueden llegar a definir cifras de incidencia cercanas a los 2,5 mujeres por cada 100.000 habitantes al año. Esta cifra se encuentra en ascenso en los últimos tiempos, mostrando incluso una tendencia superior en la raza afroamericana. Su clínica característica es la de aumento del volumen mamario acompañado en ocasiones de eritema edema o la conocida como “piel de naranja”. Es una entidad rara pero muy agresiva de cáncer de mama. La clínica característica de este tipo histológico es debida a múltiples embolismos linfáticos que definen el carcinoma inflamatorio “oculto”. Presentan en muchas ocasiones retraso en el diagnóstico al ser fácilmente confundidos con procesos infecciosos o inflamatorios de otro tipo como la mastitis o el absceso mamario.
- **Otros:** entre las múltiples histologías epiteliales restantes se encuentran el carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma micropapilar infiltrante, carcinoma metaplásico, carcinoma con hallazgos neuroendocrinos, carcinoma secretor, carcinoma papilar infiltrante, carcinoma de células acinares, carcinoma adenoide quístico...

De entre los tumores mesenquimáticos se pueden llegar a diferenciar:

- Angiosarcoma mamario: formado por estructuras vasculares con atipia.
- Liposarcoma: generado a partir del tejido adiposo de la glándula mamaria.
- Rabdomiosarcoma: presenta diferenciación muscular con atipia.
- Osteosarcoma
- Leiomiomasarcoma

Existe otra entidad dentro de los tipos histológicos del cáncer de mama en su variante patológica conocido como Tumor Phyllodes Maligno que se encuentra conformado por dos tipos de componentes: epitelial y estromal.

Los procesos linfoproliferativos también pueden desarrollarse en la mama, siendo predominantes los linfomas de estirpe B, y las metástasis de otros procesos como el melanoma o los tumores de pulmón pueden ser hallados en el tejido mamario.

TUMORES EPITELIALES DE MAMA		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma microinvasivo</li> <li>• <b>Carcinoma invasivo de mama</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma invasivo de tipo histológico no específico (NST) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma pleomorfo</li> <li>• Carcinoma con células gigantes estromales tipo osteoclasto</li> <li>• Carcinoma con características coriocarcinomas</li> <li>• Carcinoma con características melanóticas</li> </ul> </li> <li>• Carcinoma lobulillar invasivo <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma lobulillar clásico</li> <li>• Carcinoma lobulillar sólido</li> <li>• Carcinoma lobulillar alveolar</li> <li>• Carcinoma lobulillar pleomorfo</li> <li>• Carcinoma tubulolobulillar</li> <li>• Carcinoma lobulillar mixto</li> </ul> </li> <li>• Carcinoma tubular</li> <li>• Carcinoma cribriforme</li> <li>• Carcinoma mucinoso</li> <li>• Carcinoma con características medulares <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma medular</li> <li>• Carcinoma medular atípico</li> <li>• Carcinoma invasivo NST con características medulares</li> </ul> </li> <li>• Carcinoma con diferenciación apocrina.</li> <li>• Carcinoma con diferenciación de células en anillo de sello.</li> <li>• Carcinoma micropapilar invasivo</li> <li>• Carcinoma metaplásico de tipo no específico <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma adenoescamoso de bajo grado</li> <li>• Carcinoma metaplásico tipo fibromatosis</li> <li>• Carcinoma de células escamosas</li> <li>• Carcinoma de células fusiformes</li> <li>• Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferenciación condroide</li> <li>• Diferenciación ósea</li> <li>• Otros tipos diferenciación mesenquimal</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Carcinoma metaplásico mixto</li> <li>• Carcinoma mioepitelial</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipos raros <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma con rasgos neuroendocrinos.</li> <li>• Tumor neuroendocrino, bien diferenciado</li> <li>• Carcinoma neuroendocrino, pobremente diferenciado (carcinoma de células pequeñas)</li> <li>• Carcinoma con diferenciación neuroendocrina</li> <li>• Carcinoma secretor</li> <li>• Carcinoma papilar invasivo</li> <li>• Carcinoma de células acínicas</li> <li>• Carcinoma mucoepidermoide</li> <li>• Carcinoma polimorfo</li> <li>• Carcinoma oncocítico</li> <li>• Carcinoma rico en lípidos</li> <li>• Carcinoma de células claras rico en glucógeno</li> <li>• Carcinoma sebáceo</li> <li>• Tumores de tipo glándulas salivales / anexial de la piel <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cilindroma</li> <li>• Hidroadenoma de células claras</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>Tumores epiteliales-mioepiteliales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenoma pleomorfo</li> <li>• Adenomioepitelioma <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenomioepitelioma con carcinoma</li> </ul> </li> <li>• Carcinoma adenoide quístico</li> </ul> </li> <li>• <b>Lesiones precursoras</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma ductal in situ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma lobulillar in situ <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma lobulillar clásico in situ</li> <li>• Carcinoma lobulillar pleomorfo in situ</li> </ul> </li> <li>• Hiperplasia lobulillar atípica.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>Lesiones proliferativas intraductales</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperplasia ductal habitual</li> <li>• Lesiones de células columnares incluyendo atipia del epitelio plano</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperplasia ductal atípica.</li> <li>• <b>Lesiones papilares</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Papiloma intraductal <ul style="list-style-type: none"> <li>• Papiloma intraductal con hiperplasia atípica</li> <li>• Papiloma intraductal con carcinoma ductal in situ</li> <li>• Papiloma intraductal con carcinoma lobulillar in situ</li> </ul> </li> <li>• Carcinoma papilar intraductal</li> <li>• Carcinoma papilar encapsulado <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma papilar encapsulado con invasión</li> </ul> </li> <li>• Carcinoma papilar sólido <ul style="list-style-type: none"> <li>• In situ</li> <li>• Invasivo</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>Proliferaciones epiteliales benignas.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenosis esclerosante</li> <li>• Adenosis apocrina</li> <li>• Adenosis microglandular</li> <li>• Cicatriz radial / lesión esclerosante compleja <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenomas</li> <li>• Adenoma tubular</li> <li>• Adenoma lactante</li> <li>• Adenoma apocrino</li> <li>• Adenoma ductal</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

*Figura 8. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los subtipos histológicos epiteliales del cáncer de mama.*



<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TUMORES MESENQUIMALES</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fascitis nodular</li> <li>• Miofibroblastoma</li> <li>• Fibromatosis tipo desmoide</li> <li>• Tumor miofibroblástico inflamatorio</li> <li>• Lesiones vasculares benignas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemangioma</li> <li>• Angiomatosis</li> <li>• Lesiones vasculares atípicas.</li> </ul> </li> <li>• Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa</li> <li>• Tumor de células granulares</li> <li>• Tumores benignos de la vaina nerviosa periférica <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neurofibroma</li> <li>• Schwannoma</li> </ul> </li> <li>• Lipoma <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angiolipoma</li> </ul> </li> <li>• Liposarcoma</li> <li>• Angiosarcoma</li> <li>• Rabdomiosarcoma</li> <li>• Osteosarcoma</li> <li>• Leiomioma</li> <li>• Leiomiosarcoma</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TUMORES FIBROEPITELIALES</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibroadenoma</li> <li>• Tumor Phyllodes <ul style="list-style-type: none"> <li>• Benigno</li> <li>• Borderline</li> <li>• Maligno</li> </ul> </li> <li>• Tumor estromal periductal, bajo grado</li> <li>• Hamartoma</li> </ul> </li> <li>• <b>TUMORES DEL PEZÓN</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adenoma del pezón</li> <li>• Tumoriringomatoso</li> <li>• Enfermedad de Paget del pezón</li> </ul> </li> <li>• <b>LINFOMA MALIGNO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma difuso de células B grandes</li> <li>• Linfoma de Burkitt</li> <li>• Linfoma de células T <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma anaplásico de células grandes, ALK negativo</li> <li>• Linfoma extranodal de células B de la zona marginal de tipo MALT</li> </ul> </li> <li>• Linfoma folicular</li> </ul> </li> <li>• <b>TUMORES METASTÁTICOS</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TUMORES DEL PECHO MASCULINO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ginecomastia</li> <li>• Carcinoma <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma invasor</li> <li>• Carcinoma in situ</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• <b>PATRONES CLÍNICOS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinoma inflamatorio</li> <li>• Carcinoma de mama bilateral</li> </ul> </li> </ul>
---	---	--

*Figura 9. Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de los subtipos histológicos no epiteliales del cáncer de mama.*

## **1.11- TIPOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER DE MAMA**

Desde el auge del desarrollo de las técnicas de tipología molecular tumoral el cáncer de mama ha sido uno de los más beneficiados con el uso de éstas. Mediante estas técnicas se ha conseguido llegar a clasificar a los tumores de mama en relación a sus características moleculares y aportar una información pronóstica añadida con respecto a los mismos. Al inicio del siglo XXI fueron definidos mediante microarrays los diferentes subtipos de cáncer de mama, existiendo a día de hoy 5 subtipos y siendo sólo 4 los utilizados en la práctica clínica habitual <sup>71</sup>.

Desde la publicación de Perou et.al en el año 2000 en la revista Nature se definieron estos subtipos teniendo en cuenta expresiones génicas de los diferentes tumores, así como su actividad en lo que a índice de proliferación se refiere <sup>72</sup>.

- **Tipo Luminal:** son los más frecuentes, en torno a un 75-80% de todos ellos. Se podrían definir como los tumores que sí expresan receptores de estrógenos.
  - Subtipo Luminal A: presentan receptores de estrógenos positivos, receptores de progesterona positivos, HER2 negativo y un índice de proliferación (Ki67%) bajo. Responden muy bien al tratamiento adyuvante con hormonoterapia y son de pronóstico muy bueno en general. A pesar de todo la respuesta a los tratamientos con quimioterapia no son beneficiosos en muchos de los casos, por lo que el uso de plataformas genéticas es recomendable para valorar la necesidad de aplicación de estas terapias adyuvantes.
  - Subtipo Luminal B: presentan receptores de estrógenos positivos, receptores de progesterona positivos/negativos, HER2 positivo/negativo y un índice de proliferación (Ki67%) alto. Se consideran los tumores luminales de mal pronóstico con mayor tasa de recidivas y supervivencia global menor. Responden bien a las adyuvancias con hormonoterapia y al contrario que el grupo descrito previamente la mayoría de ellos sí que obtiene beneficio del tratamiento con quimioterapia adyuvante.
- **Tipo Triple negativo (Basal-Like):** presentan receptores de estrógenos negativos, receptores de progesterona negativos y presentan HER2 negativo. En total representan el 10-15% de todos los cánceres de mama y se trata de un grupo heterogéneo que en la actualidad no se encuentra definido del todo e incluye tipos histológicos habitualmente tan diferentes como el carcinoma medular y el carcinoma metaplásico. Son tumores muy sensibles al tratamiento con quimioterapia pero presentan la paradoja de responder durante poco tiempo. En el momento actual se encuentra en estudio con ensayos clínicos aleatorizados la utilidad de los TILs (linfocitos infiltrantes del tumor) como factor pronóstico mas exacto de este subtipo tumoral.
- **Tipo HER 2+ (HER2 puro):** presentan receptores de estrógenos negativos y HER 2 positivo. Cuentan con un peor pronóstico pero se benefician de terapias adyuvantes con anticuerpos monoclonales del tipo trastuzumab y pertuzumab.
- **Tipo normal like:** Este subtipo carece de correlación clínica y no se utiliza actualmente en la práctica habitual.

## 1.12- ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

En la actualidad la estadificación del cáncer de mama se hace en base al sistema TNM de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) que cuenta desde el año 2018 con su octava edición <sup>73</sup>. Al igual que en el resto de tumores la nomenclatura obligatoria incluye: T (tamaño del tumor primario), N (ausencia, presencia y extensión a ganglios linfáticos regionales) y M (ausencia o presencia de metástasis a distancia).

Se puede contar con prefijos modificantes del TNM como: “c” (estadificación por exploración clínica), “p” (estadificación histopatológico) e “y” (estadificación tras neoadyuvancia) <sup>6</sup>.

La clasificación TNM se encuentra descrita en las figuras siguientes e ilustrado de la siguiente manera:

Categoría T	Criterios
<b>Tx</b>	Tumor primario no valorable
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario
<b>Tis (CDIS)*</b>	Carcinoma ductal in situ
<b>Tis (Paget)</b>	Enfermedad de Paget del pezón NO asociada a carcinoma invasor y/o CDIS en el parénquima mamario subyacente. Carcinomas en el parénquima mamario asociados a enfermedad de Paget se encuentran clasificados en base al tamaño y las características de la enfermedad del parénquima, a pesar de que la presencia enfermedad de Paget debe ser reflejada.
<b>T1</b>	Tumor de hasta 2 cm en su diámetro mayor
<b>T1mi</b>	Tumor de hasta 1 mm en su diámetro mayor
<b>T1a</b>	Tumor mayor de 1 mm pero menor o igual a los 5 mm en su diámetro mayor
<b>T1b</b>	Tumor mayor de 5 mm pero menor o igual a los 10 mm en su diámetro mayor
<b>T1c</b>	Tumor mayor de 10 mm pero menor o igual a los 20 mm en su diámetro mayor
<b>T2</b>	Tumor mayor de 20 mm pero menor o igual a los 50 mm en su diámetro mayor
<b>T3</b>	Tumor mayor de 50 mm en su diámetro mayor
<b>T4</b>	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o la piel (ulceración o nódulos macroscópicos); invasión de la dermis aislada no es considerada T4
<b>T4a</b>	Extensión a la pared torácica; invasión o adherencia al músculo pectoral en ausencia de invasión de las estructuras de la pared torácica no es considerada T4.
<b>T4b</b>	Ulceración y/o nódulos satélites macroscópicos ipsilaterales y/o edema (incluida piel de naranja) de la piel que no cumple criterios de carcinoma inflamatorio
<b>T4c</b>	T4a y T4b están presentes al mismo tiempo
<b>T4d</b>	Carcinoma inflamatorio

*Figura 10. Estadificación del tamaño tumoral. AJCC Cancer Staging Manual. Eighth edition.*

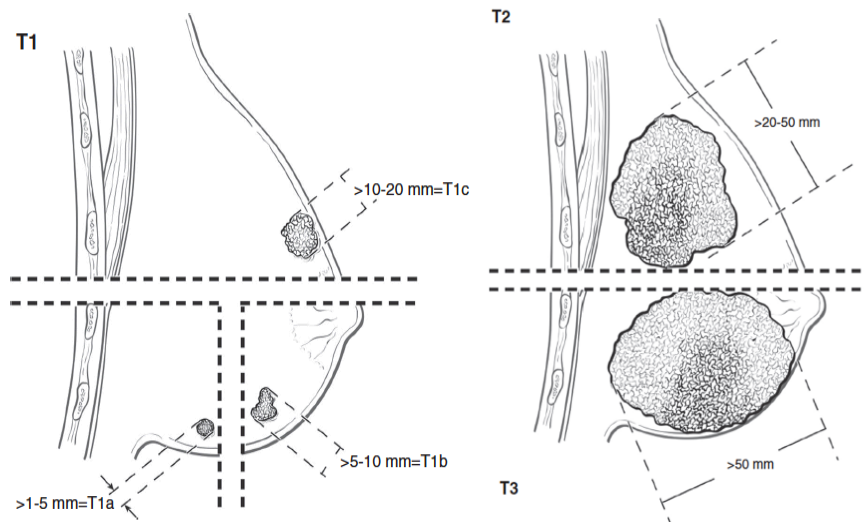


Figura 11. Estadificación del tamaño tumoral. AJCC Cancer Staging Manual. Eighth edition.

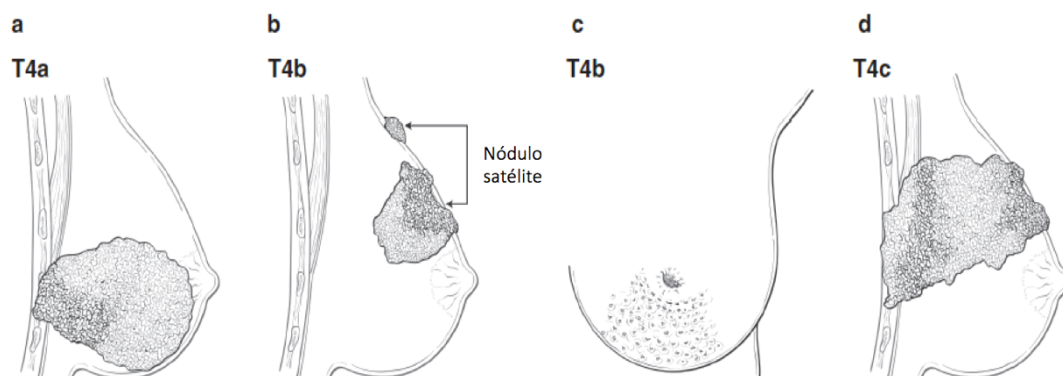
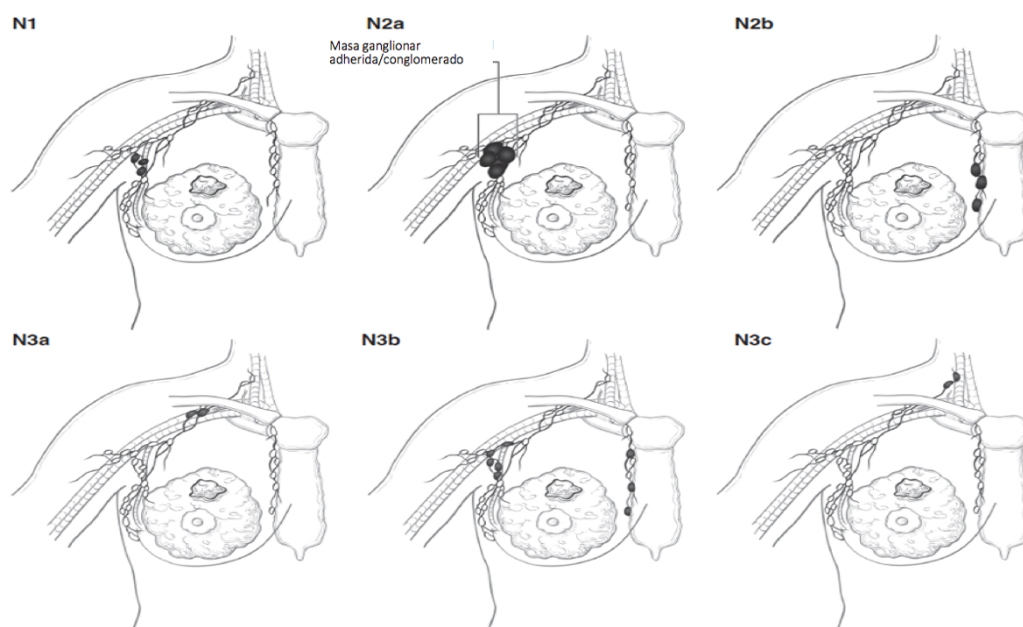


Figura 12. Estadificación del tamaño tumoral. AJCC Cancer Staging Manual. Eighth edition.

Categoría N	Criterios
<b>cNx</b>	Los ganglios linfáticos regionales no son valorables (por ejemplo, por extirpación previa)
<b>cN0</b>	No metástasis en ganglios linfáticos regionales ( en clínica o pruebas de imagen)
<b>cN1</b>	Metástasis en ganglios móviles ipsilaterales nivel I y II
<b>cNmi</b>	Micrometástasis
<b>cN2</b>	Metástasis en ganglios fijos o conglomerados ipsilaterales nivel I y II
<b>cN2a</b>	Metástasis en ganglios adheridos a otras estructuras o conglomerados ipsilaterales nivel I y II
<b>cN2b</b>	Metástasis únicamente en ganglios ipsilaterales de la mamaria interna en ausencia de metástasis axilares
<b>cN3</b>	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales (nivel III) con o sin afectación de los ganglios linfáticos axilares del nivel I-II o metástasis en ganglios de cadena mamaria interna ipsilaterales con afectación de los niveles I y II o metástasis supraclaviculares ipsilaterales con o sin afectación simultánea de ganglios axilares y/o de cadena mamaria interna
<b>cN3a</b>	Metástasis en ganglios infraclaviculares ipsilaterales
<b>cN3b</b>	Metástasis en ganglios de la cadena mamaria interna ipsilateral y ganglios axilares
<b>cN3c</b>	Metástasis en ganglios supraclaviculares ipsilaterales

*Figura 13. Estadificación de la afectación ganglionar al diagnóstico. AJCC Cancer Staging Manual. Eighth edition.*



*Figura 14. Estadificación de la afectación ganglionar al diagnóstico. AJCC Cancer Staging Manual. Eighth edition.*

Categoría M	Criterios
<b>M0</b>	No evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia
<b>cM0(i+)</b>	No evidencia clínica o radiológica de metástasis a distancia en la presencia de células tumorales o depósitos tumorales no mayores de 0,2mm detectadas microscópicamente o por técnicas moleculares en sangre periférica, médula ósea u otros tejidos ganglionares no regionales en una paciente sin síntomas o signos de metástasis
<b>cM1</b>	Metástasis a distancia con detección clínica o radiológica de metástasis a distancia
<b>pM1</b>	Cualquier metástasis comprobada histológicamente en órganos a distancia; o metástasis mayores de 0,2 mm en ganglios loco-regionales

*Figura 15. Estadificación de las metástasis a distancia. AJCC Cancer Staging Manual.*

*Eighth edition.*

En función de la estadificación por el método TNM asignado se agrupa a las tumoraciones en un estadio clínico, que se encuentra relacionado con los grupos de riesgo y pronóstico desarrollados para el manejo unificado de las pacientes.

### **1.13- TRATAMIENTO MULTIDISCIPLINAR DEL CÁNCER DE MAMA**

Es cada vez más conocido que el cáncer de mama es una patología compleja que con el paso del tiempo está siendo manejada desde un punto de vista médico más que desde un abordaje quirúrgico. El abordaje clásico de cirugía radical ha sido sustituido por un manejo conservador que en muchas ocasiones comienza con tratamiento con quimioterapia y que, tras la cirugía, se complementa con hormonoterapia y radioterapia. Es por este motivo por el que las unidades de mama o unidades de senología han tomado en las últimas décadas un papel tan relevante. Comités multidisciplinares conformados por ginecólogos o cirujanos, oncólogos, radiólogos, cirujanos reconstructivos, radioterapeutas y médicos nucleares entre otros se encuentran coordinados para que el manejo de las pacientes sea integral y sin demoras <sup>74</sup>. Como ventajas añadidas de un comité de estas características se encuentran la de alcanzar los estándares de calidad y que la paciente reciba tratamientos individualizados con protocolos actualizados con una mejora continua en la calidad asistencial. Por otro lado

el profesional perteneciente a este comité va a disponer de una mayor capacidad resolutoria al tener una interacción directa con otros especialistas con agilidad en las interconsultas <sup>6</sup>. En los centros de tercer nivel donde esta práctica está estandarizada no supone una desviación de la actividad habitual, pero en aquellos donde no se encuentra de esta manera debe organizarse de manera sistemática para obtener las plenas ventajas conocidas <sup>75</sup>. Dentro de estos mismo comités se llega a tener en cuenta la posibilidad de la participación de la propia paciente en la toma de las decisiones. Los profesionales sanitarios tienen reservas acerca de esta opción de manera general pero hay ocasiones en los que se recomienda plantear la situación <sup>76</sup>.

Estudios descritos de series de casos, aunque son de un solo centro y con un número de participantes reducido, muestran que puede llegar a haber una discordancia entre los criterios de los diferentes profesionales del comité y que se llegue a cambiar la indicación de abordaje tras estas reuniones hasta en un 43% <sup>77</sup>.

## **1.14- TÉCNICAS QUIRÚRGICAS EN CÁNCER DE MAMA**

### **MANEJO MAMARIO**

La cirugía tradicional para el cáncer de mama data del año 1882 con la realización de la primera cirugía de mama por Halsted basada en la mastectomía radical (con exéresis de glándula mamaria y ambos músculos pectorales) para posteriormente ir reduciendo la radicalidad por parte de Patey (conservando el músculo pectoral mayor) y de Madden (conservado ambos músculos pectorales) <sup>78 79 80</sup>.

La finalidad del tratamiento quirúrgico del cáncer de mama es la extirpación completa de toda la enfermedad loco-regional con el mejor resultado estético posible. Por este mismo motivo, alrededor de los años 70 surgieron nuevas corrientes de manejo quirúrgico de la mama que contemplaban la no necesidad de realizar una mastectomía completa, sino una resección de la zona de la mama afecta con lo que se obtendrían los mismos resultados oncológicos (este tipo de cirugía comenzó a ser avalada por cirujanos como Veronesi <sup>81</sup>).

Por consiguiente, dentro del abordaje quirúrgico del cáncer de mama, nos podemos encontrar con las siguientes modalidades:

- **Cirugía conservadora:** con extirpación sólo del área inicial afecta o del área residual tras neoadyuvancia con márgenes de seguridad. No serían tributarias las pacientes gestantes que precisaran radioterapia adyuvante previa al momento del parto, aquellas que han sido sometidas a una ampliación de márgenes previamente y que estos persisten afectos, cánceres de mama multicéntricos, una relación mama-tumor desfavorable en cuanto a tamaño y lesiones activas de la piel del tejido conectivo de la misma (estas dos últimas contraindicaciones serían relativas) <sup>32</sup>. Este tipo de cirugías precisan de una habilidad para no fragmentar la pieza durante su exéresis y de una orientación espacial para estudiar los bordes histológicamente. De la misma manera, en lesiones muy profundas cuyo límite posterior se encuentre sobre el músculo pectoral mayor es recomendable incluir la fascia del mismo. Dentro de este tipo de cirugía podemos utilizar la técnica de: tumorectomía, cuadrantectomía o segmentectomía.

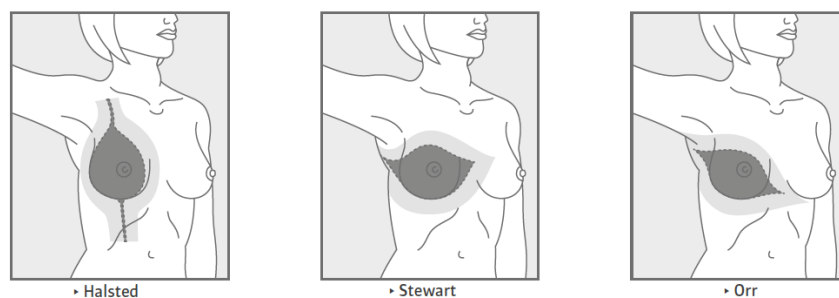
El objetivo estético y de morbilidad de realizar este tipo de cirugía no puede superar el riesgo de recidiva o las tasas de supervivencia de la mastectomía tradicional. Varios estudios, randomizados y prospectivos han valorado esta opción y han demostrado supervivencias similares en las dos modalidades de cirugía <sup>82 83</sup>.

- **Mastectomía:** con la técnica actual se realiza la extirpación de la glándula mamaria al completo incluyendo la cola de Spence de la misma con preservación de ambos músculos pectorales. Será de indicación cuando la paciente no puede realizar adyuvancias propias de una cirugía conservadora (radioterapia posterior a la cirugía) y cuando ésta no cumpla criterios de cirugía conservadora. Podemos encontrar las conocidas mastectomías ahorradoras de piel o ahorradoras del complejo areola-pezones en las que el colgajo cutáneo restante es más amplio que de manera habitual para posteriores reconstrucciones. Se asume que estas dos son opciones oncológicamente seguras y que las tasas posteriores de recurrencia y supervivencia son similares a la mastectomía habitual. Independientemente de



cómo se maneje el plano cutáneo, es siempre precisa la exéresis de la fascia del pectoral mayor <sup>84</sup>.

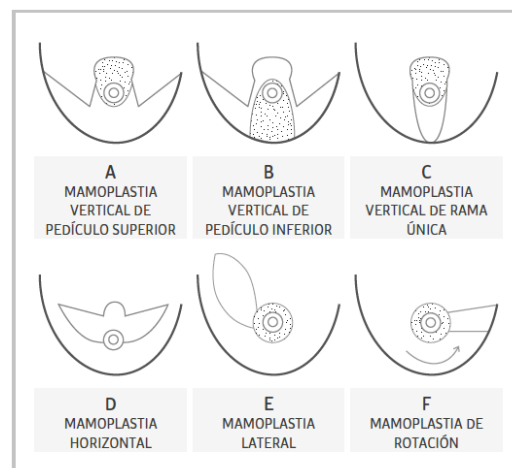
En caso de que no se vaya a realizar una cirugía de tipo ahorrativa la incisión tradicional en forma de huso sobre la piel de la mama puede realizarse con varias técnicas, algunas de ellas en la ilustración que sigue. Cabe destacar que la técnica de incisión de Halsted se encuentra en desuso.



*Figura 16. Tipos de incisiones cutáneas para la realización de mastectomía <sup>6</sup>.*

- **Técnicas oncoplásticas:** este conjunto de técnicas quirúrgicas cuyo objetivo es mejorar el resultado estético final de la mama presenta también un objetivo final primordial que es mejorar la calidad de vida de las pacientes al reducir el impacto corporal de la cirugía. Existen patrones oncoplásticos para cada cuadrante en el que pueda estar localizada la lesión <sup>85</sup>.

Una gran ventaja que han supuesto la utilización de este tipo de técnicas es la de la conservación de la mama en tumores centrales en los que incluso, cumpliendo ciertos criterios, se podría conservar el complejo areola-pezones <sup>86</sup>.



*Figura 17. Patrones de oncoplastia de la cirugía conservadora mamaria* <sup>6</sup>

Para poder realizar este tipo de cirugía es preciso conocer la anatomía de la mama no de manera clásica, sino por segmentos mamarios rotacionales que permiten manejar la estructura a necesidad del cirujano <sup>87</sup>. Como toda técnica quirúrgica no está exenta de limitaciones, pues podemos encontrar problemas de isquemia y necrosis, de dificultad de diseño del patrón en tumores no palpables y la alteración definitiva del patrón con las adyuvancias con radioterapia <sup>88</sup>.

Asistencialmente representan un gran impacto en el desarrollo de la actividad clínica al demostrar una menor estancia hospitalaria, menor uso de recursos y una menor tasa de complicaciones <sup>89</sup>.

## MARCAJE DE LESIONES NO PALPABLES

Uno de los principales retos de la cirugía conservadora del cáncer de mama es el de la exéresis con márgenes de seguridad de las lesiones no palpables pero que han sido detectadas por técnicas de imagen. Es por eso primordial que ante lesiones de este tipo en el momento de realizar la biopsia diagnóstica se deposite en el lecho de la misma un marcador metálico que pueda guiar al cirujano para la posterior intervención <sup>6</sup>. Como diferentes métodos se cuenta en la actualidad con:

- Marcaje con arpón: las principales desventajas que presenta esta técnica son la necesidad de coordinación estrecha entre el equipo quirúrgico y el radiológico y la posibilidad de migración del mismo previo a la cirugía. Esto se debe a que la paciente porta parte del arpón sobresaliendo de la mama hasta el momento de la extirpación y con los movimientos puede sufrir cambios en su colocación. Por otro lado esta técnica puede llegar a condicionar el lugar de incisión para el abordaje quirúrgico para la posterior retirada del arpón y estéticamente el resultado final puede ser más desfavorable <sup>90</sup>. Se han descrito casos de migración y rotura del mismo, lo que suponen un problema para la mayoría de los cirujanos.

- Localización mediante ecografía intraoperatoria: en caso de que se haya localizado la lesión previamente con polímeros que contienen un marcador metálico. Este tipo de marcador presenta una gran tasa de migración del mismo desde el lecho quirúrgico y no es un recurso ampliamente utilizado <sup>91</sup>.
- Localización de semillas radioactivas: técnica de Medicina Nuclear en la que incluso pueden ser utilizadas varias semillas al mismo tiempo para delimitar áreas extensas <sup>92</sup>.
- ROLL (Radioguided Occult Lesion Localisation): se realiza un marcaje con trazador radioactivo con Tecnecio-99 intratumoral. Permite la exéresis con márgenes aceptables de lesiones no palpables hasta en un 99,5% de los casos. En comparación con el marcaje mediante arpón presenta tasas de reexcisión menores. Si se combina con la localización del ganglio centinela con el mismo marcador la técnica es conocida como SNOLL (Sentinel Node and Occult Lesion).

## BORDES QUIRÚRGICOS

La obtención de márgenes libres de tumor en la resección tumoral en el contexto de una cirugía conservadora de la mama es un objetivo que se debe conseguir de manera imprescindible para lograr el objetivo fin de la cirugía conservadora. En caso de que no se consiga tras una primera intervención se puede plantear alcanzar este objetivo con una segunda intervención, asumiendo un retraso en la administración de adyuvancias.

En el caso de cirugía primaria sin neoadyuvancias se considera que <sup>1</sup>:

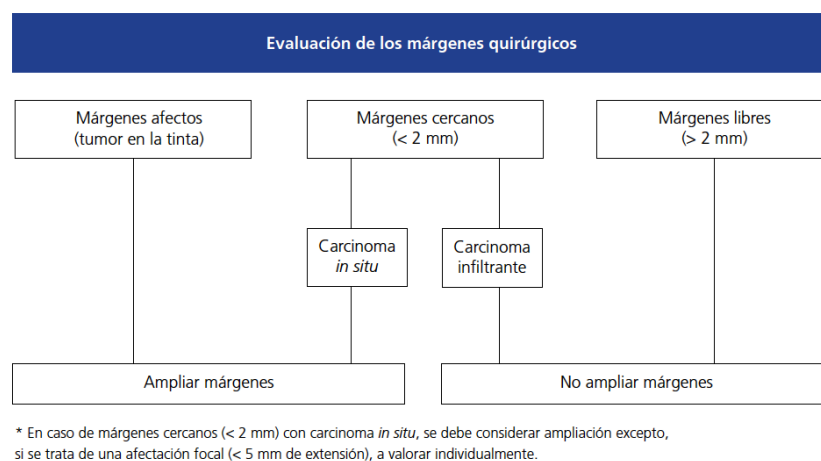
- Con respecto a los tumores infiltrantes los márgenes se considerarán afectos si el tumor contacta con la tinta de marcaje de anatomía patológica. Estas recomendaciones se basan en metaanálisis que incluyen hasta 33 estudios con un total de 28.162 pacientes <sup>93</sup>.
- En caso de componente intraductal del tumor infiltrante se asume margen afecto con el mismo criterio que en el tumor infiltrante.
- En lo que al CDIS puro se refiere, la escisión con márgenes de seguridad establece que son necesarios márgenes superiores a 10 mm para reducir

significativamente la tasa de recidivas posteriores independientemente de la necesidad de aplicar radioterapia como tratamiento adyuvante <sup>30</sup>. Este objetivo es muy complicado de alcanzar y data de hace más de 5 años, habiéndose sucedido actualizaciones y consensos nuevos que aceptan un margen adecuado aquel superior a los 2 mm <sup>94</sup>. 20 metaanálisis han sido contemplados con un total de 7.883 pacientes para realizar estas recomendaciones <sup>95</sup>.

El caso de piel y músculo pectoral se consideran márgenes no ampliables siempre que no presenten alteración.

Para conseguir márgenes libres con más seguridad se proponen medidas como el marcaje de lesiones no palpables, orientación coordinada de la pieza quirúrgica extirpada, control radiológico de la lesión, biopsia intraoperatoria de los bordes quirúrgicos y el “shaving” del lecho quirúrgico.

Esta última consiste en una ampliación sistemática en todos sus márgenes del lecho quirúrgico inmediatamente después de la extracción de la pieza quirúrgica en el mismo acto. Esto aumenta la tasa de márgenes libres y disminuye la tasa de reintervención. Este proceso en la actualidad no se encuentra muy extendido en nuestro medio <sup>96</sup>.



**Figura 18. Actuación ante la valoración de márgenes quirúrgicos <sup>1</sup>.**

En el caso de que la paciente haya recibido tratamiento con quimioterapia neoadyuvante asumimos que es suficiente la resección en la cirugía conservadora del cáncer residual , pero no abarcando toda la extensión del tumor inicial <sup>97</sup>. Ciertas características de la tumoración parecen tener relevancia en la afectación de márgenes en este tipo de pacientes como son tamaños iniciales superiores a los 5 cm, un bajo grado tumoral y tener receptores hormonales positivos. Estudios prospectivos deben de ser realizados para poder afirmar estas aseveraciones <sup>98</sup>.

## **PROFILAXIS ANTIBIÓTICA**

Estudios multicéntricos demuestran que la tasa aceptable de infección de la herida quirúrgica debe oscilar alrededor del 1,5%. Por el contrario se han llegado a describir tasas desde el 1 hasta el 30%, rango muy amplio y poco aceptable hoy en día. Administrar de manera preventiva antibioterapia aporta múltiples beneficios a parte de la reducción de la tasa de infección. Algunos de estos beneficios derivados son la minimización del riesgo de retraso de comienzo de terapias adyuvantes y de la dificultad de rescisión en caso de márgenes afectos por la distorsión del medio.

Metaanálisis que encontramos en la literatura muestran que en conjunto, 17 pacientes tendrían que ser tratadas con antibiótico profiláctico para que 1 de ellas evitara la infección. Además se objetiva que no existe alto riesgo ni se produce daño con la administración de este tipo de terapia <sup>99</sup>.

El tiempo mínimo de administración previo no está consensuado, pero la eficacia antibiótica parece disminuir si se administra antes de una hora del comienzo de la cirugía. Se sigue manteniendo la premisa que una dosis única es la práctica más adecuada <sup>100 101</sup>.

## **1.15- ESTUDIO AXILAR DEL CÁNCER DE MAMA. BIOPSIA**

### **SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA**

El abordaje quirúrgico del cáncer de mama contempla la estadificación axilar de cara al valor pronóstico que el mismo nos va a aportar. De manera tradicional la linfadenectomía axilar completa era la opción estandarizada para control locorregional de la afectación axilar del cáncer de mama. En el año 1992 y con aplicación para el melanoma, el Doctor Morton definió por primera vez el concepto del ganglio centinela en oncología como “el primer ganglio linfático que recibe el drenaje linfático aferente de un tumor primario” <sup>102</sup>. Es en el año 1993 cuando Krag y Weaver hablan y describen específicamente la técnica del ganglio centinela aplicada al cáncer de mama <sup>103</sup>. Desde este mismo momento esta opción se convirtió en la estándar para la estadificación axilar, inicialmente para tumores de pequeño tamaño<sup>104 105</sup> en pacientes con estadificación N0 clínico al diagnóstico.

El principal objetivo de la realización de esta técnica es el de conseguir una información tan fiable como la obtenida con el vaciamiento axilar completo con reducción de la morbilidad que este último tiene. La principal comparativa que se realiza entre estas dos modalidades (y que se ha de realizar para validar la técnica quirúrgica en cada caso) se hace en base a dos ítems principales: la tasa de detección del ganglio centinela y la tasa de falsos negativos. La tasa de identificación/detección se ve aumentada en los casos en los que se realiza un marcaje doble del ganglio centinela (isótopo radioactivo y azul de metileno) y la tasa de falsos negativos se obtiene en el ya mencionado periodo de validación en el que la BSGC es continuada inmediatamente por un vaciamiento axilar completo. Se admiten como aceptables en la literatura unas tasas de falsos negativos alrededor del 10% <sup>106 107</sup>.

Los criterios de inclusión de esta técnica incluyen los casos T1-T3 y N0 al diagnóstico entre otros y quedan excluidos los casos de N1 confirmado histológicamente. Cabe mencionar otras circunstancias posibles que no se consideran contraindicaciones pero que en algún momento supusieron motivo de controversia como son: las pacientes gestantes, las pacientes sometidas a biopsia escisional previa, las pacientes con cirugía plástica previa y los casos de tumores multifocales o multicéntricos.

El marcaje de estas adenopatías puede realizarse con radiotrazadores intratumorales o periareolares (como son los nanocoloides de albúmina marcados con Tecnecio-99), con colorantes (como es el azul de metileno) o con ambos. También se han descrito marcajes con agentes fluorescentes (verde de indocianina), con microburbujas o con trazadores ferromagnéticos <sup>108 109</sup>. En caso de realizarse por medio de isótopos (la técnica habitual) se recomienda la realización posterior de una linfagammagrafía para valorar el drenaje linfático de la mama. En caso de que no se localice el ganglio centinela se considera como un fallo de migración del marcador y se recomienda realizar una linfadenectomía axilar completa.



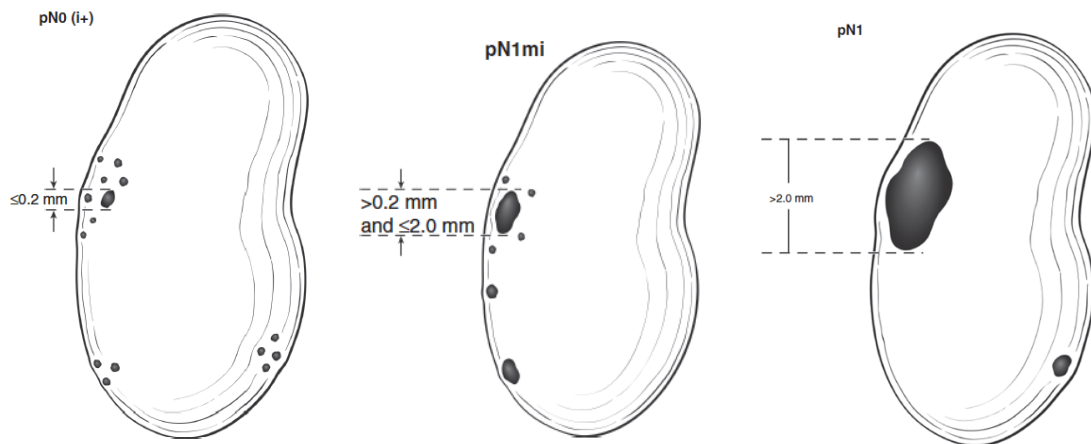
*Figura 19. Marcaje con doble trazador de ganglio centinela.*

En caso de que el ganglio centinela se encuentre en la cadena mamaria interna también se recomienda realizar su estudio, aunque del resultado de éste no depende el valor pronóstico ni la decisión de realizar vaciamiento axilar.

Se recomienda la exéresis de 1 a 3 ganglios centinelas para su estudio intraoperatorio. En los inicios del uso de esta técnica y en ausencia de métodos moleculares era la impronta citológica por congelación la que establecía la afectación o no del ganglio mediante la visualización en un corte al fresco de bi-disección del ganglio en su eje mayor para su visualización inmediata al microscopio. Establece un diagnóstico en pocos minutos pero con una sensibilidad muy baja, por lo que está en desuso.

Como técnica alternativa y con unas tasas superiores de sensibilidad (40-80% en función de la fuente consultada) y muy altas de especificidad (99%) se encuentra el estudio histológico de una sección del ganglio centinela teñido con Hematoxilina – Eosina en la

que el tamaño de la metástasis se clasifica con más exactitud ( $<0,2$  mm células tumorales aisladas,  $0,2-<2$  mm micrometástasis y  $>2$  mm macrometástasis). En caso de que el patólogo informe el mismo como macrometástasis se procede a la realización del vaciamiento axilar completo. Esta técnica se consigue seccionando el ganglio por su eje mayor con el objetivo de obtener la máxima información posible, pero siendo imposible conocer el volumen tumoral total.



*Figura 20. Esquema de la visualización del corte con tinción del ganglio centinela. AJCC Cancer Staging Manual. Eighth edition.*

Con la evolución de las técnicas moleculares éstas se han convertido en técnica de referencia para la valoración de la afectación axilar mediante la técnica OSNA (One Step Nucleic Acid Amplification). Permite cuantificar de manera objetiva el número de copias de ARNm-CK19 para establecer el grado de afectación axilar. Es una técnica con una sensibilidad y una especificidad alta ( 82,7-98,2% y 94,8-97,7% respectivamente) y cuenta con la ventaja de que valora la totalidad del ganglio centinela de manera intraoperatoria (carga tumoral total o CTT) evitando linfadenectomía axilares en un segundo tiempo quirúrgico. De esta manera se estadifica la afectación en  $< 100$  copias como ganglio negativo, entre 100 y 125 copias como células tumorales aisladas, entre 250 y 5.000 copias como micrometástasis y superior/igual a las 5.000 como macrometástasis <sup>110</sup>. En caso de que se informe el resultado como macrometástasis no se procede de manera sistemática a la realización de linfadenectomía axilar, pues existe un punto de corte estimado en las 15.000 copias según grupos en la actualidad para poder establecer un riesgo de afectación del resto de ganglios axilares por debajo del



cual no estaría justificada la realización de la cirugía completa<sup>111 112 113</sup>. Del mismo modo no están contemplados en este protocolo según los documentos de consenso aquellos tumores que expresan en menos del 30% de células tumorales CK19.

En los últimos consensos se tiene en cuenta a las pacientes con axila clínica y patológicamente positiva al diagnóstico que se negativiza tras el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. En estas pacientes, que con los criterios previamente descritos quedarían excluidas, se contempla la realización de la BSGC si cumplen algunas características como son : marcaje al diagnóstico de la adenopatía positiva, exéresis de 3 ganglios centinelas entre los que tiene que estar el ganglio previamente marcado y la combinación de técnicas para localización de estos ganglios<sup>114 115 97</sup>. En este aspecto los criterios moleculares de número de copias mínimo para considerar un ganglio centinela como positivo no están consensuados en la actualidad.

### **1.16- VÍA CLÍNICA DEL CÁNCER DE MAMA EN RÉGIMEN DE CMA**

La vía clínica del cáncer de mama en régimen de cirugía mayor ambulatoria lleva implementada en el Hospital Universitario de Guadalajara desde el año 2013. Mediante el mismo se ha comenzado desde esa fecha a realizar cirugías de tumoraciones mamarias malignas con alta al domicilio en el mismo día.

Cada vez la tendencia es al alza en lo que a régimen ambulatorio se refiere para todo tipo de cirugías. Esto se debe no sólo al diseño de eficiencia de los recursos para el ámbito sanitario, sino porque se ha demostrado mejora en las pacientes en aspectos físicos y psicológicos.

En el centro de realización del estudio el proyecto surgió para responder a diferentes situaciones que se planteaban en el entorno. Entre otros se encuentra el escenario racionalista de contención de costes que se presentaba en el momento de inicio de la vía clínica, la exigencia continua de mantener altos niveles de calidad y la actualización en la dinámica de ejecución de estas cirugías en el ámbito ambulatorio como se llevaba haciendo previamente en otros centros.

Supone beneficios tanto para la paciente (mayor y mejor información, mejora de la calidad percibida), para el profesional (procesos mas simplificados, con mejores resultados) y para la administración (mejora de la eficiencia y de la coordinación interprofesional).

- **Criterios de inclusión:**

- De la paciente: Estadios ASA I y II. Estadios ASA III estable y sin descompensación en los últimos 3 meses. Cirugías de una duración inferior a 120 minutos, con escasa pérdida de sangre y dolor postoperatorio leve o moderado. Pacientes con obesidades moderadas (IMC hasta 30). Las pacientes tienen que contar con alguien que les acompañe al domicilio en el momento del alta y que este domicilio esté a menos de 1 hora de distancia desde el centro hospitalario. Todas las pacientes deberán ser valorados individualmente en la consulta de anestesia de CMA.
- Del procedimiento: cirugía conservadora +/- biopsia del ganglio centinela y ampliación de márgenes.

- **Criterios de Exclusión:**

- De la paciente: pacientes respiratorios graves, mal controlados o con SAOS que requieran anestesia general o sedación profunda, pacientes con antecedentes personales o familiares de coagulopatías, complicaciones anestésicas en intervenciones anteriores, hipertermia maligna o muerte súbita. Pacientes con antecedentes personales de miopatías o neuropatías o con patología asociada mal controlada o que requieren múltiples fármacos para su control. Pacientes incapaces de comprender y respetar las instrucciones orales y escritas sobre el procedimiento quirúrgico y normas de la UCMA, excepto si asume la responsabilidad un adulto responsable. Pacientes psiquiátricos incapaces de colaborar, salvo que asuma la responsabilidad un adulto responsable. Pacientes que no aceptan la intervención en régimen de CMA. Pacientes que en el momento de la intervención presenten fiebre o procesos respiratorios agudos.

- Del procedimiento: cirugías que requieran de la realización de linfadenectomía axilar completa tras el estudio intraoperatorio del ganglio centinela.

En el momento del diagnóstico y de indicación de la cirugía se produce la identificación y reclutamiento de la paciente y se realiza la programación quirúrgica. Se entregan los documentos de consentimiento informado para la cirugía y para la localización del ganglio centinela si procede remitiendo a la paciente a la consulta de anestesia.

El mismo día de la cirugía la paciente ingresa a primera hora en la unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria y es recibida por el equipo del mismo. Vuelve a ser cribada para los criterios de inclusión en esta unidad, por si hubiera habido algún cambio en alguna condición que no permita el desarrollo del procedimiento en régimen ambulatorio. Se comprueban de nuevo las alergias de la paciente, el ayuno necesario, el preoperatorio en periodo de validez, el resto de documentación y el estado general. En caso de que la cirugía a llevar a cabo precise la colocación de arpón prequirúrgico es trasladada tras ser preparada a la unidad de Radiología para la colocación del mismo a primera hora.

Para preparar a la paciente tras su recepción se toman constantes al ingreso y se canaliza una vía venosa periférica en el brazo contralateral al que va a ser intervenido. Se retiran prótesis, joyas y se realiza el rasurado de la zona de la intervención si lo precisa. Se realiza identificación de la zona de la cirugía y la correcta higiene de la misma. Posteriormente se aplican los protocolos existentes sobre antibioterapia profiláctica y sobre la premedicación.

Tras la cirugía y el alta de la paciente de nuevo a la unidad de CMA se siguen los protocolos de tolerancia oral y de tratamiento si precisa en caso de náuseas, vómitos y/o dolor. El alta es efectuada por personal de enfermería de la unidad de CMA con la entrega del informe del especialista cuando el paciente recupere su basal en constante vitales, deambule y tenga el dolor controlado en escala EVA (<4).

El día siguiente a la cirugía la paciente acude de nuevo al centro hospitalario para ser valorada en la consulta de enfermería de Ginecología Oncológica y donde se les entrega el cuestionario de satisfacción y calidad percibida. Posteriormente, unas 3 semanas tras

la cirugía, la paciente acude a la consulta de Ginecología Oncológica para los resultados definitivos de la cirugía.

Se entiende que esta vía clínica, ya aplicada en numerosos centros según encontramos descrito en las diferentes fuentes de la literatura, es segura y práctica, requiriendo una unidad bien organizada y un equipo multidisciplinar que funcione sin complicaciones y que preste mucha atención al confort y educación del paciente para asegurar la máxima aceptación y satisfacción por parte del mismo <sup>116</sup>. Estudios randomizados en poblaciones y centros similares al que nos ocupa así lo reflejan <sup>117 118</sup>.

Este tipo de abordaje del cáncer de mama permite a la paciente adquirir mayor sensación de control de su enfermedad y de seguridad en sus cuidados <sup>119</sup>.

En conclusión el impacto del tratamiento quirúrgico en régimen ambulatorio del cáncer de mama puede resumirse en la siguiente tabla:

- **Repercusiones en la enferma y su entorno**
  - Repercusiones psicológicas en la mujer
    - Desdramatización del acto quirúrgico
    - Incremento en la sensación de control sobre la enfermedad
    - Actitud activa de la mujer en su enfermedad: participación frente a resignación y pasividad
  - Repercusiones físicas en la mujer
    - Menor tiempo de recuperación e incorporación a las actividades cotidianas
    - Incremento en la utilización de técnicas mínimamente invasivas
  - Repercusiones familiares
    - Mayor colaboración de la familia con la enferma
    - Incremento de la sensación de utilidad en familiares
    - Mayor aceptación de la enfermedad por parte de familiares
    - Menor impacto traumático en hijos menores
  - Repercusiones en la relación médico-enfermo
    - Incremento del proceso informativo
    - Impulso de la autonomía de la mujer
- **Repercusiones en el sistema sanitario**
  - Mejora en la utilización de los recursos sanitarios
  - Creación de grupos multidisciplinarios
  - Introducción de la cultura de la evaluación continua de la calidad

*Figura 21. Impacto del tratamiento quirúrgico en régimen ambulatorio del cáncer de mama.*

## **1.17- TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER DE MAMA.**

### **NEOADYUVANCIA**

El tratamiento neoadyuvante o tratamiento sistémico primario (TSP) es aquel tratamiento sistémico previo al tratamiento quirúrgico definitivo. Tradicionalmente se concibe como tal al tratamiento con quimioterapia, pero la hormonoterapia cada vez juega un papel más importante.

Comenzó como tratamiento para aquellas pacientes en las que la cirugía primaria no era posible y ha pasado a ser en las últimas décadas una herramienta para convertir casos radicales en cirugías asumibles desde el punto de vista conservador. Se entiende también que estas terapias suponen un “test in vivo” de respuesta del tumor a las mismas.

Con respecto a la hormonoterapia está recomendado el uso en tumores con inmunofenotipo Luminal A o B en pacientes menopaúsicas y en carcinomas localmente avanzados de tipo Luminal A. La cirugía ha de ser programada para 6-12 meses aproximadamente tras comenzar el tratamiento <sup>1</sup>. Existen ciertos criterios para valorar la respuesta al tratamiento y clasificarlo en respuesta completa, respuesta parcial, tumor estable y progresión de la enfermedad.

Con respecto a la administración de quimioterapia se considera de utilidad en casos T3, T4 N2 y N3. En caso de que se consiga una respuesta completa se considera un factor de buen pronóstico independiente para las tasas de supervivencia.

El tratamiento con quimioterapia u hormonoterapia neoadyuvante permite reducir el tamaño tumoral inicial de manera muy significativa y permite realizar cirugía conservadora con tasas aceptables de recurrencia <sup>120</sup>. Ensayos prospectivos describen tasas de conversión a cirugía conservadora descritos desde un 23 hasta un 46% <sup>121 122</sup>.

Study	Population	Stage	Number of BCS	LRR (%)	Median Follow-up (mo)
McIntoch, et al <sup>10</sup>	173*	T2 $\geq$ 4 cm, T3, T4 or N2	44	2	62
Chen, et al <sup>12</sup>	340	I-III	340	5 <sup>§</sup>	60
Shen, et al <sup>11</sup>	33	IIIB and IIIC	33	6 <sup>§</sup>	60
Clark, et al <sup>8</sup>	34	T3/T4, N0-2	15	6.6	30
Hunt, et al <sup>9</sup>	93	IIA-IV <sup>†</sup>	86	9.7	55
NSABP B18 <sup>4</sup>	1531	T1-3, N0-1	503 <sup>‡</sup>	10.7	114
Asoglu, et al <sup>13</sup>	28	IIIB-IIIB	28	14	60
Mauriac, et al <sup>14</sup>	272	T2 > 3 cm/T3, N0-1	40	22.5 <sup>§</sup>	124

Abbreviations: BCS, breast-conserving surgery; LRR, locoregional recurrence rate; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project.

\*Data available for 166.

<sup>†</sup>Supraclavicular metastases only.

<sup>‡</sup>The number of lumpectomies among patients who had preoperative chemotherapy.

<sup>§</sup>The rate of ipsilateral breast tumor recurrence.

*Tabla 9. Tasa de recurrencias en cirugía conservadora tras tratamiento con neoadyuvancia* <sup>120</sup>.

En caso de ser indicada la neoadyuvancia con quimioterapia éste precisa siempre un estudio de extensión inicial y de un marcaje tumoral con clip metálico previo al comienzo del tratamiento, para la posterior localización en caso de desaparición completa de la lesión. Los patrones de tratamiento son similares que aquellos utilizados para los ciclos de adyuvancia y comprenden un periodo de unos 6 meses de duración <sup>123</sup>. Es preciso conocer el estado de expresión de HER2 de las tumoraciones pues aquellos que sí lo expresan se beneficiarían de la terapia con anticuerpos monoclonales, ya que asociados al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante se aumentan significativamente las tasas de respuesta patológica completa <sup>124</sup>.

## ADYUVANCIA

El tratamiento sistémico adyuvante tras la cirugía comprende una fase más del abordaje integral del cáncer de mama. Comprende al igual que el tratamiento neoadyuvante el uso de hormonoterapia y/o de quimioterapia entre otros.

La hormonoterapia adyuvante está recomendada en casos de expresión de receptores hormonales y tiene una duración tradicional máxima de 5 años. Estudios más recientes muestran que el uso prolongado durante 10 años reduce aun más las tasas de recurrencia <sup>125</sup>.

Entre los fármacos que podemos encontrar para este uso encontramos los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (Tamoxifeno), los inhibidores de la aromatasa

(Anastrozol, Letrozol y Exemestano) y los supresores de la función ovárica (Goserelina) que serán utilizados en función del perfil menopáusico de la paciente <sup>126</sup>. Este tratamiento debe comenzarse tras finalizar la quimioterapia adyuvante y no de manera simultánea.

La quimioterapia adyuvante será indicada en función de las características tumorales, del pronóstico esperado y de la tipología molecular <sup>127</sup>. Suele tener una duración de unos 5-6 meses y debe comenzar menos de 6 semanas después de la intervención.

Existen herramientas para valorar el riesgo de recidiva tumoral en base a características de mal pronóstico. Consisten en el uso de plataformas génicas que predecirán el beneficio hipotético de recibir tratamiento con quimioterapia adyuvante.

Los anticuerpos monoclonales como el Trastuzumab son de utilidad en adyuvancia también en casos de tumores que sobreexpresan HER2, ya que al bloquear el mismo impide la proliferación celular.

## **1.18- RADIOTERAPIA DEL CÁNCER DE MAMA**

La irradiación en el caso del cáncer de mama es la indicación más prevalente de esta terapia a nivel mundial, y llega a ocupar el 30% de la actividad asistencial de los servicios que la proporcionan <sup>128</sup>.

El objetivo principal de la administración de radioterapia adyuvante es el de mejorar las tasas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

- Radioterapia mamaria: mejora la supervivencia y disminuye las recidivas locales. Ha de comenzar tras el proceso de cicatrización y no demorarse más de 7 meses desde la cirugía. La evidencia actual compara en igualdad de tasas de recidiva de la cirugía conservadora junto con radioterapia a la de mastectomía total <sup>129</sup>. Está indicada en todo tipo de tumores, tanto infiltrantes como intraductales, y puede ser utilizada tras quimioterapia neoadyuvante en pacientes que siguen sin ser candidatas a cirugía.

- Radioterapia axilar: estudios que incluyen pacientes en un número superior a 500 muestran un mejor control de la enfermedad <sup>130</sup>. Los criterios de necesidad de irradiación de la axila pueden variar según los autores, pero en conclusión ha de evitarse si se ha realizado una linfadenectomía completa aunque se contempla si existe enfermedad residual, amplia afectación de la grasa periganglionar o no se ha realizado el vaciamiento axilar en pacientes cN1 <sup>131</sup>.
- Radioterapia de la cadena mamaria interna: es de poco uso en nuestro medio pero demuestra mejoría a los 10 años en cuanto a tasas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad <sup>132</sup>.
- Radioterapia de la pared torácica: indicada en pacientes con recidiva local que no recibió radioterapia previa y en casos localmente avanzados. Ha de ser valorada en casos de lesiones multifocales <sup>6</sup>.

### **1.19- CÁNCER DE MAMA OCULTO**

El cáncer de mama oculto es una presentación rara de esta patología. Se presenta como la aparición de una adenopatía axilar sospechosa ante la cual hay que realizar estudio mamario pero sin olvidar cribar otros posibles orígenes de la misma. Se deben realizar estudios de imagen de la mama e histológicos de la adenopatía. El uso de inmunohistoquímica para filiar origen también tiene que ser contemplado <sup>29</sup>. Entre las pruebas de imagen se contempla el uso de la resonancia magnética y del PET-TAC en caso de que la filiación sea costosa.

### **1.20- RIESGO GENÉTICO DE CÁNCER DE MAMA**

En conjunto una mujer tiene un riesgo de desarrollar un cáncer de mama de un 12% que aumenta en caso de tener familiares de primer grado afectados. De la totalidad de cánceres de mama sólo el 5-10 % se consideran hereditarios relacionados con mutaciones en diferentes genes <sup>133</sup>.

Las mutaciones en los genes BRCA1y BRCA2 siguen siendo a día de hoy las alteraciones genéticas de mayor prevalencia y penetrancia relacionados con el cáncer de mama y



ovario (2% en el cáncer de mama). Su diferente forma de presentación tiene variaciones geográficas y étnicas y en ciertos lugares llega a haber mutaciones específicas (Islandia, Suecia y España entre otros) <sup>134</sup>. Ser portadora de la mutación a parte del riesgo por se que conlleva éste puede ser incrementado por el efecto de factores externos hormonales como el embarazo, la lactancia o la toma de anticonceptivos orales <sup>135</sup>. En concreto la paridad y la lactancia tienen un efecto protector sobre las portadoras de estas mutaciones.

Otros genes descritos previamente se han visto también en relación a síndromes que incluyen el riesgo de desarrollo de cáncer de mama. Entre ellos se encuentran el gen PALB2, en TP53, en PTEN y el ATM entre otros.

Los criterios clínicos de alto riesgo de cáncer de mama y ovario hereditarios se resumen en:

- Tres o más familiares de primer grado\* afectos de cáncer de mama y/u ovario.
  - Dos casos entre familiares de primer/segundo grado\*:
    - Dos casos de cáncer de ovario.
    - Un caso de cáncer de mama y otro de cáncer de ovario.
    - Un caso de cáncer de mama en varón y otro de cáncer de mama/ovario.
    - Dos casos de cáncer de mama en menores de 50 años.
    - Un caso de cáncer de mama bilateral y otro de cáncer de mama (uno <50 años).
- (\*) No considerar los varones al contabilizar el grado de parentesco.
- Un caso cuando:
    - Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años.
    - Cáncer de mama y ovario en una misma paciente.
    - Cáncer de mama bilateral diagnosticado antes de los 40 años.

El hecho de presentar estos criterios precisa de la realización de estudios genéticos para conocer el estado de portador. En caso de que sea negativo no se puede excluir el origen hereditario de la patología familiar. La SESPM establece como recomendaciones de derivación a una consulta de consejo genético algunos de los siguientes:

1. Dos o más casos de cáncer de mama y/u ovario en la misma línea familiar, si al menos uno fue diagnosticado antes de los 50 años.
2. Cáncer de mama antes de los 35 años.
3. Cáncer de mama y ovario en la misma mujer.
4. Cáncer de mama en el varón.
5. Cáncer de mama bilateral (uno de los tumores diagnosticado <50 años).
6. Cáncer de mama triple negativo antes de los 50 años.
7. Cáncer de ovario epitelial invasivo no mucinoso de alto grado.

En estas pacientes debe realizarse un seguimiento estrecho desde edades precoces por el riesgo de aparición de patología mamaria maligna a edades más tempranas. Debe comenzarse con la exploración semestral hasta los 25 años y posteriormente con técnicas de imagen de manera anual. De las técnicas de imagen la RMN es la que más sensibilidad presenta <sup>136</sup> y está aceptado la alternancia cada 6 meses de mamografía y resonancia magnética para mayor cobertura de los cánceres de intervalo.

Las pacientes portadoras de estas mutaciones afectas de neoplasia mamaria pueden beneficiarse de la quimioprevención con hormonoterapia, estando demostrada una reducción del riesgo de aparición de cáncer de mama contralateral. Su uso en pacientes portadoras sanas no esta consensuado.

Del mismo modo la actitud quirúrgica profiláctica se contempla para caso de salpingooforectomía bilateral tras cumplir deseos genésicos. Objetivamente se ha podido valorar la reducción del riesgo de cáncer epitelial de trompa y de ovario en pacientes portadoras tras la realización de esta cirugía <sup>137</sup>. La mastectomía profiláctica bilateral y la contralateral en caso de diagnóstico de cáncer de mama están contempladas para reducción del riesgo de la misma manera (hasta en un 90-50% en pacientes sin neoplasia y hasta en un 15-52% en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama) <sup>138</sup>.

## **1.21- CÁNCER DE MAMA Y MATERNIDAD**

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada en el embarazo, hecho probablemente relacionado con el hecho de posponer la maternidad como tendencia creciente de los últimos años <sup>139</sup>.

La presentación es similar a la de las pacientes no gestantes, siendo más probable la existencia de un retraso en el diagnóstico de alrededor de 2 meses de media debido a la dificultad diagnóstica por los cambios fisiológicos de hipertrofia e ingurgitación que se suceden en los periodos de embarazo y lactancia.

El diagnóstico del cáncer de mama en la gestante se realiza mediante ecografía como técnica de primera línea ante cualquier lesión palpable de nueva aparición durante la gestación seguido de un estudio histológico con aguja gruesa (el control evolutivo y el estudio con PAAF no se contempla en el embarazo)<sup>140</sup>. La mamografía, que no está contraindicada, se realizará posteriormente en casos de sospecha, de confirmación de cáncer o de CDIS.

El manejo y las indicaciones de cirugía y tratamiento sistémico son similares a los de la paciente no embarazada siendo segura la quimioterapia a partir del segundo trimestre. La tinción con azul de metileno debería no utilizarse para la localización del ganglio centinela y la mesa del quirófano debe adoptar una posición de decúbito lateral izquierdo leve durante la cirugía. El tratamiento con radioterapia debe posponerse hasta después del parto o ser administrada en casos muy seleccionados. La interrupción del embarazo no debe ser una recomendación terapéutica y se debe intentar prolongar la gestación hasta la semana 36-37 si es posible <sup>1</sup>.

El pronóstico no se ve alterado por las semanas de embarazo y el seguimiento posterior no difiere del de la mujer no gestante.

## **1.22- PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA**

A día de hoy el pronóstico de esta enfermedad ha mejorado notablemente debido a intervenciones precoces como son los programas de “*screening*” para el diagnóstico temprano y la estandarización del tratamiento adyuvante no entendiendo el abordaje quirúrgico como único tratamiento posible.

El valor pronóstico de la patología tumoral es el riesgo de presentar una recurrencia (a distancia o local) independientemente del tratamiento adyuvante sistémico endocrino o citotóxico recibido. Para poder hacer una valoración conjunta y asignar un valor objetivo se tienen en cuenta los conocidos como factores pronósticos y los factores predictivos. Los primeros son capaces de aportar información del resultado clínico en el momento del diagnóstico, independientemente del tratamiento. Por otro lado, los factores predictivos son capaces de aportar información de la probabilidad de respuesta a un tratamiento determinado.

Factores pronósticos conocidos y que manejamos a día de hoy comprenden algunos como:

Dependientes de la paciente:

- Edad de la paciente: edades por debajo de los 35 años o por encima de los 65 se relacionan con un peor pronóstico a expensas de las tasas de mortalidad <sup>141</sup>. En ciertos estudios se ha llegado a relacionar la edad por debajo de los 40 años con un peor pronóstico en pacientes cuya tipología molecular corresponde al inmunofenotipo Luminal A <sup>142</sup>.
- Las pacientes premenopáusicas con amenorrea inducida por el tratamiento con quimioterapia que tras finalizar persisten en esta situación tienen mejores tasas de supervivencia, sobretodo en tumores con receptores de estrógenos.
- Raza: las pacientes de raza negra, aunque presentan con menos incidencia cáncer de mama la mortalidad en ellas presenta tasas superiores. Se ha intentado relacionar con la agresividad del tipo tumoral, pues las pacientes afroamericanas son diagnosticadas con mayor frecuencia de tumores triple negativos <sup>143</sup>.

- Tabaco: las pacientes fumadoras presentan mayor tasa de mortalidad que se ve modificada a la baja con el cese del hábito <sup>144</sup>.
- “*Screening*”: aquellos cánceres de mama diagnosticados por cribado poblacional cuentan con mejor pronóstico al ser diagnosticados en estadios iniciales.

#### Dependientes del tumor:

- Estadio tumoral: las tasas de supervivencia se ven modificadas de un 85-90% para tumores en estadio I-II a un 18% en pacientes con estadio IV <sup>145</sup>.
- Tamaño tumoral: íntimamente relacionado con el pronóstico. La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años varía desde el 91% para los tumores T2 hasta el 80% para los T2 y hasta el 63% en los tumores con T mayor a 5cm. El hecho de que el tumor sea multifocal y multicéntrico es controversia en la actualidad sobre su impacto en el pronóstico <sup>146</sup>. A mayor tamaño tumoral, mayor riesgo de afectación axilar, aunque ambos factores pronósticos son independientes.
- Afectación axilar: es un factor independiente que disminuye la supervivencia en caso de encontrarse presente incluso para tumores pequeños <sup>147</sup>. Las macrometástasis son a su vez factor de mal pronóstico de manera independiente, mientras que en las micrometástasis o las células tumorales aisladas no se conoce su significancia exacta en la actualidad.
- Tipo histológico: de los tipos más frecuentes, el CDI y el CLI, el segundo parece haber mostrado menor riesgo de recurrencia en un inicio, aunque tiene mayor riesgo de reaparición tras los 6 años del tratamiento <sup>148</sup>.
- Grado histológico y presencia de permeación linfovascular: el mayor grado histológico y la presencia de permeación linfovascular se ha relacionado de manera independiente con un peor pronóstico en ratio de supervivencia <sup>68 149</sup>.
- Clasificación molecular del cáncer de mama aporta una información muy valiosa a su vez sobre la supervivencia de las pacientes, no sólo sobre el comportamiento del tumor a las diferentes terapias <sup>150</sup>. Los tumores luminales son los de mejor pronóstico, especialmente los luminales A en relación al perfil de expresión de receptores hormonales que presenta.
- Presencia de receptores hormonales mejoran los resultados clínicos debido a la probable respuesta a adyuvancias con hormonoterapia (en especial los

receptores de estrógenos que se relacionan con tumores mejor diferenciados)<sup>151</sup>. La sobreexpresión de HER2 se ha visto relacionado con pronósticos menos favorables, pero es controversia y autores apuestan porque sea simplemente un factor informador para identificar a aquellas pacientes que se beneficiarían del tratamiento con anticuerpos monoclonales.

Entre los múltiples marcadores descritos y que pueden asociarse a la descripción de una tumoración mamaria maligna se encuentra el índice de proliferación tumoral o Ki67. Éste aporta un valor pronóstico muy relevante que junto con la expresión molecular o no de receptoras hormonales o de HER2 indica al clínico que tratamientos serán los más efectivos para las pacientes a tratar<sup>152</sup>, asumiendo que la expresión elevada de Ki67 se ha relacionado con un peor pronóstico<sup>153</sup>.

En la actualidad existe otro factor que aunque no se encuentra estandarizado de manera sistemática si se utiliza en centros de referencia en el contexto de ensayos clínicos para añadir información pronóstica a la paciente. Se trata de la infiltración linfocitaria peritumoral (TILs) que ha mostrado añadir una mejoría pronóstica sobretodo en pacientes triple negativos y que sobreexpresan HER2<sup>154</sup>.

## HERRAMIENTAS PRONÓSTICAS

Desde la sistematización del cribado del cáncer de mama se han disparado los casos de diagnóstico precoz, habiéndose notado un importante aumento del diagnóstico de CDIS. En relación al pronóstico, y en concreto a la recurrencia se han diseñado escalas pronósticas como es el Índice pronóstico de Van Nuys para realizar el mejor manejo primario evitando las recaídas<sup>155 156</sup>.

	1	2	3
<b>Tamaño (mm)</b>	$\leq 15$	16-40	> 40
<b>Márgenes (mm)</b>	$\geq 10$	1-9	< 1
<b>Histología</b>			
<b>Grado nuclear</b>	1-2	1-2	3
<b>Necrosis</b>	no	sí	sí
<b>Edad</b>	> 60	40-60	< 40

4-6: Excisión  
7-9: Excisión + RT  
10-12: Mastectomía

*Figura 22. Índice pronóstico de Van Nuys*

De la misma manera contamos con el Índice pronóstico de Nottingham que tiene en cuenta el tamaño tumoral, el grado histológico y la afectación axilar y ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en sí mismo <sup>157</sup>.

### **1.23- CALIDAD ASISTENCIAL QUIRÚRGICA**

Se puede definir la calidad asistencial sanitaria según la OMS en su descripción del año 1991 que concibe: "Una atención sanitaria de alta calidad es la que identifica las necesidades de salud (educativas, preventivas, curativas y de mantenimiento) de los individuos o de la población, de una forma total y precisa y destina los recursos (humanos y otros), de forma oportuna y tan efectiva como el estado actual del conocimiento lo permite".

Cada día crece la necesidad de disponer de estándares de calidad, así como de indicadores de la misma para que la práctica clínica habitual sea lo más cercana a la excelencia posible. De la misma manera estos indicadores han de ser evaluados mediante herramientas que permitan su medición estandarizada para su estudio comparativo.

En el medio actual sanitario en el que se desarrolla la actividad en España, los indicadores de calidad que se aplican en cuestión de atención sanitaria son variados y

no se encuentran definidos de manera estricta. Los centros que más se rigen por normativas estandarizadas en España siguen medidas para integrar el Modelo Europeo de Excelencia EFQM (European Foundation for Quality Management) y las normas ISO (International Organization of Standardization).

Estas normativas de alcance de la excelencia y la máxima calidad basan sus medidas en las 6 dimensiones de la OMS de expresión de calidad asistencial: seguridad, efectividad, eficacia, accesibilidad, centrado en la persona y equidad.

En el ámbito concreto del estudio que nos ocupa el Ministerio de Sanidad y Consumo en su publicación de 2008 de las Unidades de Cirugía Mayor Ambulatoria establece un Manual de Acreditación de estas unidades en cuestiones de organización, recursos e indicadores de calidad en conceptos generales <sup>158</sup>. Así, se refieren a estos indicadores de calidad estadísticos para evaluar el desempeño del sistema/proceso como se ve en la siguiente figura.

Dimensión de la calidad	Indicador	Cálculo
Eficiencia y calidad científico-técnica de la UCMA	1. Cancelación de procedimientos.	% [(cancelaciones/pacientes citados)].
	2.1. Reintervención no planificada en el mismo día.	% [(reintervenciones/pacientes operados)].
	2.2. Pernocta no planificada.	% [(pacientes que pernoctan sin estar planificado <sup>(20)</sup> /pacientes operados)].
	2.3. Consulta urgente.	% [(urgencias/pacientes operados)].
	2.4. Reingresos hospitalarios.	% [(ingresos/pacientes operados)].
	2.5. Índice de complicaciones ajustadas por riesgo.	N.º de pacientes con complicaciones/N.º esperado de pacientes con complicación en función del riesgo de complicación de cada paciente individual.
Eficiencia del sistema	3. Índice de Sustitución procesos. Listado A.	% [( $\sum$ GRD —Listado A— realizados de forma Ambulatoria/ $\sum$ GRD Quirúrgicos —Listado A— realizados tanto en modalidad de Hospitalización Convencional como Ambulatoria)]
	4. Índice de Ambulatorización.	% [( $\sum$ GRD quirúrgicos realizados de forma Ambulatoria/ $\sum$ GRD quirúrgicos totales)].
Calidad percibida por el usuario de la UCMA	5. Índice de Satisfacción.	% en cada categoría de respuesta.

*Figura 23. Indicadores de calidad de la unidad de CMA. Manual de Unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2008.*



De los criterios de calidad valorables por el clínico se encuentran principalmente aquellos referidos a la dimensión de la calidad percibida por el usuario. En concreto éstos se describen mediante encuestas de satisfacción que miden el porcentaje del mismo en cada categoría de respuesta <sup>159</sup>.

Si hablamos de calidad aplicada concretamente al cáncer de mama son diferentes los grupos que han realizado recomendaciones al respecto. Una combinación de los indicadores de calidad para las unidades de CMA y para la patología mamaria resultan en un conjunto de prácticas para el diagnóstico, tratamiento y posterior seguimiento que se orientan hacia la excelencia asistencial.

El Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad en sus publicaciones desde el año 2013 establecen como indicadores específicos en cuestión de calidad para el cáncer de mama los que se describen a continuación. Por los mismos cumplir los plazos recomendados y contar con los servicios indicados para los procedimientos descritos corresponderían a una atención quirúrgica de calidad estandarizada <sup>160</sup>.

- Realización imprescindible de estudio histológico
- Tiempo de espera para el diagnóstico histopatológico (intervalo entre petición de diagnóstico histológico y la firma del informe en un tiempo igual o menor a los 7 días naturales)
- Tiempo de espera para el diagnóstico definitivo (inmunohistoquímico) (intervalo entre petición de pruebas de inmunohistoquímica y la firma del informe en un tiempo igual o menor a los 14 días naturales)
- Contar con una historia clínica documentada
- Informe del estudio radiológico inicial
- Contenido estandarizado den informe de anatomía patológica
- Cirugía conservadora
- Reintervenciones en cirugía conservadora mamaria
- Biopsia selectiva del ganglio centinela
- Realización de linfadenectomía axilar (número igual o mayor a 10 ganglios extirpados)

- Tratamiento sistémico hormonal
- Consulta con fisioterapia/rehabilitación para prevención y tratamiento del linfedema
- Intervalo diagnóstico-terapéutico (intervalo entre confirmación diagnóstica y primer tratamiento) igual o inferior a las 4 semanas o 28 días naturales.
- Intervalo entre el tratamiento quirúrgico y tratamiento adyuvante igual o inferior a las 6 semanas o 42 días naturales
- Intervalo entre el tratamiento quirúrgico y tratamiento neoadyuvante igual o inferior a las 6 semanas o 42 días naturales

En cuestiones de calidad aplicadas a nivel europeo, la agencia ESMO en sus reunión internacional de 2012 con la presentación del proyecto de WINHO (Instituto científico de hematólogos y oncólogos alemanes) establece recomendaciones para la mejora continua de la calidad de asistencia ambulatoria y de mejora comparativa algunas como las siguientes:

- Tiempo de espera entre el tratamiento quirúrgico hasta el tratamiento adyuvante no superior a las 6 semanas
- Diagnóstico con informa de anatomía patológico completo al inicio del tratamiento
- Valoración del paciente por un Comité multidisciplinar
- Valoración del estado funcional del paciente al inicio del tratamiento

Respecto a las encuestas de satisfacción de la usuaria para valorar la calidad asistencial existen ciertos criterios y recomendaciones para elaborar la misma adaptada a cada proceso en concreto en el que se quiera aplicar. La evidencia disponible en la actualidad incluye ítems para valorar según escalas de percepción del SERV-QUAL (instrumento de investigación multidimensional para captar las expectativas y percepciones de un servicio) principalmente <sup>161</sup>. Dichos ítems incluyen en el ámbito de la calidad de la atención hospitalaria percibida esferas como:

- 1- Seguridad: capacidad para inspirar confianza, conocimiento y capacidad profesional.
- 2- Tangibilidad: equipamiento y dependencias.
- 3- Capacidad de respuesta: deseo de ayudar e informar al cliente y prestar la mejor asistencia.
- 4- Fiabilidad: capacidad de prestar la asistencia de manera segura
- 5- Empatía: respeto y consideración hacia el paciente.

En el ámbito concreto de cirugía ambulatoria se valoran ítems como:

- 1- Efectividad del proceso en medidas de fácil aplicación como pueden ser el dolor postoperatorio.
- 2- Tiempo global de estancia en el hospital.
- 3- Postoperatorio en domicilio en cuestión de manejo de la analgesia o preocupación por no encontrarse en el centro hospitalario.
- 4- Información recibida al alta.
- 5- Seguimiento posterior realizado.

Estas encuestas se encuentran validadas y sus escalas de medición presentan un alto índice de estabilidad y de utilidad en centros hospitalarios que utilicen de manera rutinaria el régimen ambulatorio para sus intervenciones.

## **2.- HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

- **Justificación:** hoy en día nos encontramos en un medio asistencial en el que el cáncer de mama ocupa una gran cantidad de recursos debido al aumento de la incidencia y disminución de la mortalidad con el paso de los años. Por este motivo se realizan de manera constante intervenciones para conseguir mejoras en la asistencia a este nivel. Una de estas mejoras para la paciente y para la administración es la de convertir las cirugías mamarias de bajo riesgo en cirugías ambulatorias en las que la paciente pueda ser dada de alta en el día y realice el postoperatorio en el domicilio. Debido a estas actualizaciones en el manejo del cáncer de mama en el centro del estudio se creó en el año 2013 la vía clínica para el cáncer de mama en CMA y hasta el momento no se había valorado el rendimiento de esta vía y sus implicaciones en el curso de la enfermedad de las pacientes. El estudio que se presenta surge a raíz del aumento de pacientes diagnosticadas cada año de cáncer de mama y que se manejan en régimen de cirugía ambulatoria. Se quiere valorar el funcionamiento que la vía clínica ha tenido en el centro de aplicación y las repercusiones que ha tenido en el ámbito de trabajo. Desde el punto de vista de la atención a la paciente se quiere valorar si la calidad prestada es percibida como tal y si este nuevo modo de trabajo ha repercutido positivamente en el resultado final de la patología. Desde el punto de vista de la gestión por procesos en el centro se quiere valorar el beneficio obtenido del cambio de procedimientos realizados. Se pretende en conjunto definir con los resultados analizados el beneficio tanto asistencial como administrativo de la utilización de la vía clínica del cáncer de mama en régimen de cirugía mayor ambulatoria.
- **Objetivos:** El objetivo principal es analizar las diferentes características de las pacientes afectas de cáncer de mama e intervenidas en régimen de cirugía mayor ambulatoria y su posible efecto en el resultado final de la cirugía llevada a cabo. Como objetivos secundarios se encuentran el medir la calidad asistencial de

estos procesos y el impacto económico que ha tenido en el centro la aplicación de esta vía clínica.

- **Hipótesis de trabajo:**

- Hipótesis principal: existe una relación entre las características de la tumoración y de la paciente respecto a los resultados de la cirugía.
  - El tamaño tumoral al diagnóstico influye en la afectación axilar, y es mayor en aquellas edades que se encuentran fuera del periodo de cribado poblacional.
  - Existe una relación entre el tamaño tumoral al diagnóstico y el tipo histológico de cáncer de mama que se presenta.
  - La colocación de arpón prequirúrgico repercute en una mayor tasa de necesidad de ampliación de márgenes quirúrgicos.
  - El tiempo de espera quirúrgico influye en una mayor tasa de necesidad de realización de linfadenectomía axilar.
- Hipótesis secundaria: ha existido una mejora en la calidad asistencial prestada a la paciente y en la eficiencia administrativa del proceso.
  - El grado de satisfacción de la usuaria es muy alto para la vía clínica del cáncer de mama en régimen de cirugía mayor ambulatoria.
  - En la aplicación de esta vía clínica el centro del estudio (Hospital Universitario de Guadalajara) cumple criterios de calidad asistencial quirúrgica establecidos.
  - La implementación de esta vía clínica ha supuesto una mejora en la eficiencia y ha supuesto un ahorro económico.

### **3.- MATERIAL Y MÉTODOS**

- **Diseño del estudio:** se ha realizado un estudio de cohorte retrospectivo de las pacientes intervenidas en régimen de cirugía mayor ambulatoria desde la implementación de este modo de trabajo en el Hospital Universitario de Guadalajara desde el inicio de 2013 hasta finales del año 2017 cuando se cerró la recogida de datos. La población recogida corresponde al ámbito hospitalario del Área Integrada de Guadalajara dado que todas estas pacientes son atendidas desde la consulta de ginecología oncológica que únicamente cuenta con ubicación en este centro. Todas las pacientes fueron identificadas como candidatas a este modo de trabajo en el momento del diagnóstico en esta consulta y tras ser informadas se tipificaron para esta vía clínica.

Los datos de las pacientes con respecto al diagnóstico, su tratamiento quirúrgico y postoperatorio eran recogidos en la historia clínica electrónica por parte del personal facultativo, del área quirúrgica y de la Unidad de CMA. Los datos referentes al diagnóstico histológico y de las piezas quirúrgicas obtenidas en la intervención fueron analizadas por el Servicio de Anatomía Patológica del centro.

- **Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en el Hospital Universitario de Guadalajara entre los años 2013 y 2017 incluidos.
- Pacientes de sexo femenino.
- Pacientes candidatas a realización de cirugía mamaria de tipo conservador habiendo recibido o no terapia neoadyuvante.
- Pacientes candidatas a la realización de cirugía axilar mediante la técnica de la biopsia selectiva del ganglio centinela.

- **Criterios de exclusión**

- Pacientes de sexo masculino.
- Pacientes con afectación axilar confirmada histológicamente en el momento del diagnóstico.

- Pacientes en las que el manejo mamario desde el punto de vista quirúrgico tuvo que ser realizado mediante mastectomía radical.
  - Pacientes con cáncer de mama bilateral.
  - Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama mediante biopsia que en la pieza quirúrgica definitiva no presentaban tumor.
  - Edad superior a los 80 años.
  - Contar con patología concomitante que impida el manejo ambulatorio de la paciente por la posibilidad de complicaciones.
  - Domicilio tras la cirugía a más de una hora de distancia del dentro hospitalario.
- **Muestra estudiada:** la muestra estudiada recoge un total de 262 casos de cáncer de mama intervenidos entre los años 2013 y 2017 en régimen de cirugía mayor ambulatoria en el Hospital Universitario de Guadalajara. Estos casos son la totalidad de pacientes intervenidas desde la implementación de la vía hasta el cierre del estudio.
  - **Protocolo del estudio**
    - 1- **Diagnóstico de la paciente con pruebas de imagen**

Las pacientes comienzan su diagnóstico por un hallazgo sospechoso en las pruebas de imagen obtenido tras la aparición de sintomatología o los programas de cribado. Cuando el Servicio de Radiología identifica estos hallazgos programa de manera directa la realización de estudio histológico de dichos hallazgos en el mismo día o los días siguientes. El estudio histológico se realiza mediante guía ecográfica para lesiones evidenciables mediante ultrasonidos, mientras que es necesaria la utilización de estereotaxia para lesiones más complejas de localizar. Tras la toma de las muestras para anatomía patológica la paciente acude a las consultas de ginecología oncológica de manera directa donde se le cita para recoger los resultados de estas biopsias en 2-3 semanas.

**2- Diagnóstico de la paciente con estudio histológico**

- a. **Mamario:** el material es obtenido mediante biopsia con aguja gruesa (BAG) o biopsia con aspirado de vacío (BAV) y se realiza un informe estandarizado con la información referente a la patología (tipo tumoral, grado histológico, aparición de componente in situ asociado y estudio inmunohistoquímico)
- b. **Axilar:** el material obtenido mediante punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía. El resultado referente a la afectación axilar informará sobre un estado citológico de presencia o ausencia de carcinoma solamente.

**3- Valoración de los criterios de inclusión y programación de la paciente**

La paciente una vez informada de su proceso y de las actitudes a seguir es valorada por el clínico para describir el tipo de cirugía deseable y si cumple o no los criterios previamente descritos para ser candidata a la utilización de esta vía clínica. En caso de que así sea y que precise de la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) se le informa de la realización del marcaje de dicho ganglio en el Hospital Virgen de la Luz de la provincia de Cuenca el día previo a la intervención debido a que el Hospital de Guadalajara no cuenta con Servicio de Medicina Nuclear. Se aporta a la paciente la documentación necesaria para la inclusión en lista de espera quirúrgica, de la realización de los estudios preoperatorios pertinentes y de la realización del marcaje del ganglio centinela. En la misma consulta se fija el día de la intervención y se le comunica en el momento coordinado con la Secretaría del Servicio de Ginecología y Obstetricia. A continuación, la paciente acude a dicha secretaría para información complementaria sobre la tramitación del marcaje del



ganglio centinela previo a la cirugía en la provincia de Cuenca y tramitación de transporte en ambulancia si fuera preciso.

#### **4- Realización de la cirugía**

El día en el que se ha programado la cirugía la paciente ingresa a las 07:45 horas en la unidad de cirugía mayor ambulatoria (CMA) y es recepcionada por el personal de la misma. Se realizan las comprobaciones pertinentes sobre identidad, alergias, antecedentes y valoración anestésica y se prepara a la paciente para la intervención. En caso de que precise de la localización prequirúrgica de la lesión es trasladada desde la Unidad de CMA al Servicio de Radiología para la colocación del arpón. A continuación, la paciente vuelve a ser trasladada a la Unidad de CMA y es conducida posteriormente al quirófano para la cirugía.

De manera habitual la cirugía se realiza bajo anestesia general y con la paciente en decúbito supino con los brazos extendidos 90 grados. Antes de instaurar el campo quirúrgico se realiza la instilación del colorante azul de metileno para la localización del ganglio centinela ya que la práctica habitual es la de comenzar la intervención con la detección y exéresis del mismo guiado por el doble marcaje (azul de metileno e isótopo radioactivo) asistido con la gammacámara enviando lo antes posible el ganglio centinela al Servicio de Anatomía Patológica para su estudio intraoperatorio. La instilación de este colorante se realiza en cantidad entre 1-2 cc administrado por igual en los 4 cuadrantes de la mama en el borde areolar. De esta manera se administra en el plano subcutáneo a las 12,3,6 y 9 h la cantidad indicada y se realiza a continuación un masaje mamario de 2,5 minutos de duración en cada uno de los dos sentidos horarios. Así se aumenta la difusión linfática del colorante y se facilita la detección del ganglio centinela.

Se continúa el procedimiento con la realización de la tumorectomía que una vez realizada es valorada por el Servicio de Radiología y/o

Anatomía Patológica para obtener información sobre los márgenes quirúrgicos de resección y su fuera necesario realizar alguna ampliación en el mismo acto. Unos 50 minutos tras el envío del ganglio centinela se contacta telefónicamente con el quirófano para informar al cirujano ejecutor del resultado del ganglio centinela. En caso de que éste sea negativo se finaliza la intervención y en caso de ser positivo (más de 15.000 copias de macrometástasis) se realizará la linfadenectomía axilar completa.

#### **5- Control postoperatorio inmediato**

Si la evolución postoperatoria es satisfactoria, la paciente es dada de alta en la tarde del día de la cirugía. En caso contrario ingresa en la Unidad de Hospitalización ginecológica.

Si es dada de alta, al día siguiente a la cirugía la paciente acude a la consulta de enfermería de ginecología oncológica para la valoración inmediata de la herida quirúrgica. Se le informa de los cuidados de la misma y se le entrega la encuesta de satisfacción de su paso por la unidad de CMA.

#### **6- Visita de resultados tras cirugía**

Aproximadamente 3 semanas después de la intervención y tras haber presentado el caso en el Comité Multidisciplinar de Tumores Ginecológicos, la paciente acude a la consulta de ginecología oncológica para evaluar el estado postoperatorio, conocer los resultados definitivos de la anatomía patológica y establecer el plan de tratamiento posterior. Se informa de las adyuvancias a llevar a cabo y se deriva al servicio de Oncología Médica para la administración de las mismas. En caso de que se requiera la ampliación de bordes quirúrgicos es en esta misma visita donde se programa de nuevo a la paciente para dicha intervención. En esta consulta a su vez se recoge la encuesta de satisfacción mencionada.

Los resultados de la cirugía se basan en la información aportada del estudio histológico que se encuentra sistematizado y que se muestra en la siguiente tabla.

PARÁMETROS HISTOLÓGICOS MÍNIMOS EN LA CIRUGÍA DEL CÁNCER DE MAMA
<b>ESTUDIO MACROSCÓPICO</b> Tamaño tumoral ( dos dimensiones), distancia al margen más próximo, parénquima mamario, piel Ganglio centinela: Número de ganglios, método análisis. Linfadenectomía (número de ganglios)
<b>ESTUDIO MICROSCÓPICO</b> Tamaño del carcinoma invasivo, porcentaje de Ca <i>in situ</i> y tamaño global
Tipo histológico
Grado histológico de Nottingham
Multifocalidad
Invasión linfovascular
Carcinoma <i>in situ</i> : patrón, grado, tamaño: porcentaje o extensión en cm, distancia a márgenes
Piel / Complejo areola-pezones (ulceración, permeación de linfáticos dérmicos...)
Resto de parénquima mamario: otras alteraciones (hiperplasias, cambios columnares, calcificaciones)
Márgenes quirúrgicos. En caso de afectación distancia al margen: si es por infiltrante o <i>in situ</i> y extensión de la afectación
Ganglios linfáticos: número de ganglios extirpados, número de ganglios afectados, tamaño de la metástasis mayor, afectación del tejido periganglionar, invasión vascular periganglionar
Estadificación pTNM
Receptores Hormonales*: Receptor de Estrógenos, Receptor de Progesterona (intensidad y %) (68)
Marcador de proliferación Ki 67 (porcentaje)* (69)
Evaluación de Her 2*: Negativo (0,1+), Equivoco (2+) (se realizará técnica de ISH) Positivo (3+) (70-71)
CK19 si estudio de ganglio centinela por OSNA ( <i>one step nuclear acid amplification</i> ) (72)
Opcionales: E-cadherina, CK5/6, p53, Receptor de andrógenos, p63

\*Si no se han realizado o no han sido concluyentes en la biopsia diagnóstica previa

- **Descripción de las variables de estudio:** las variables a estudio se pueden clasificar en variables sociodemográficas, variables dependientes del proceso, variables quirúrgicas y variables de calidad asistencial.
  - **Sociodemográficas:** edad (calculada a partir de la fecha de nacimiento y la fecha del diagnóstico).
  - **Del proceso:**
    - Motivo de consulta
    - Mama afecta
    - Localización
    - Fecha del diagnóstico
    - Tipo histológico

- Tipo molecular
- Expresión de citoqueratina 19
- Recepción de tratamiento neoadyuvante
- Fecha de la cirugía, día de la semana de intervención
- Estadificación tumoral al diagnóstico y tras la intervención
- Realización de la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela
- Necesidad de asistencia quirúrgica guiada por arpón
- Resultado de la técnica de biopsia selectiva del ganglio centinela
- Necesidad de realización de linfadenectomía axilar
- Necesidad de ampliación de márgenes
- Necesidad de recibir tratamiento adyuvante
- **Quirúrgicas:**
  - Necesidad de ingreso en planta
  - Motivo del ingreso, número de días de ingreso
  - Complicación inmediata de la cirugía
  - Complicación diferida de la herida quirúrgica
  - Necesidad de colocación de drenaje
  - Volumen de drenaje al alta
- **Calidad asistencial:**
  - Trato recibido en la consulta
  - Información recibida
  - Tiempo de espera quirúrgica (calculado a partir de la fecha del diagnóstico y de la fecha de la intervención)
  - Trato recibido en el hospital
  - Información sobre motivos de demora
  - Instalaciones, satisfacción global, unidad de cma
  - Deseo de uso de cma en caso de nuevas cirugías
  - Tiempo total de estancia en el centro hospitalario
  - Información recibida al alta
  - Trato recibido en la consulta de ginecología oncológica
  - Trato recibido en el centro de salud

- **Análisis estadístico de los datos:** los datos recogidos han sido analizados mediante el programa estadístico Stata versión 15.1. Los datos se han recogido en el programa Excell de Microsoft y se han codificado los casos para conservar el anonimato (cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

Para el análisis descriptivo de los datos se han utilizado frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y medianas e intervalos intercuartiles para las variables cuantitativas. En ocasiones se han expresado también para la descripción medias y desviaciones estándar.

Para la comparación de variables categóricas se utilizaron pruebas de  $\chi^2$  (empleando la prueba exacta de Fisher o la corrección de Yates si era preciso).

Para la comparación de variables cuantitativas se utilizaron la t de Student o ANOVA en presencia de distribuciones normales. Se utilizaron pruebas no paramétricas en caso de distribuciones no gaussianas con tamaños muestrales inferiores a 30 sujetos en cada grupo. Todos los análisis fueron de dos colas y se consideró valores de p inferiores a 0,05 estadísticamente significativos.

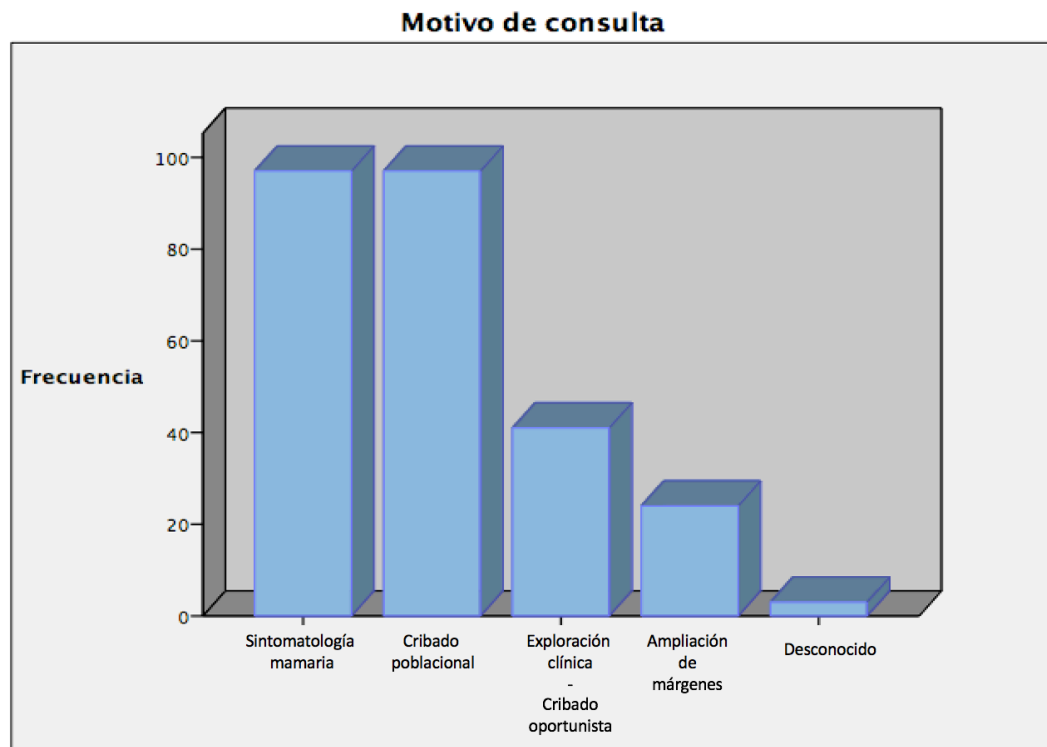
## **4.- RESULTADOS**

La muestra total es de N= 262 casos de cáncer de mama intervenidos en régimen de CMA durante un periodo total que comprende desde la implementación de la Vía Clínica para cirugía del cáncer de mama en régimen de Cirugía Mayor Ambulatoria desde marzo de 2013 hasta diciembre de 2017 incluidos. De estos casos la encuesta de satisfacción y de evaluación del Servicio de CMA sólo fue posible recogerla en un total de 28 casos. Cabe destacar que todos los casos de la muestra recogida corresponden a pacientes mujeres, dado que los escasos pacientes masculinos que se intervinieron de cáncer de mama en el periodo del estudio (tres pacientes) fueron sometidos a mastectomía radical modificada y por lo tanto no cumplían criterios de la Vía Clínica de Cirugía Mayor Ambulatoria.

### **1- Motivo de consulta**

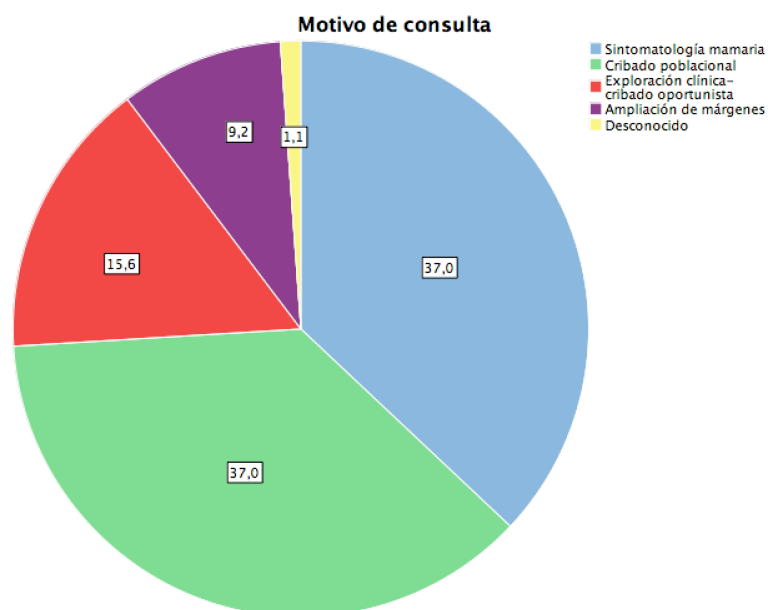
De los 262 casos de cáncer de mama que fueron atendidos en este servicio en ese periodo de tiempo 97 consultaron por sintomatología mamaria (autoexploración de nódulo mamario en su mayoría, seguido de otros síntomas como la mastalgia o el prurito), 97 fueron derivada a consultas de Atención Especializada por hallazgos patológicos en el cribado poblacional establecido y 41 fueron estudiadas por hallazgos oportunistas en la exploración clínica por otros procesos.

Consta el motivo de consulta conceptualizado como “ampliación de márgenes” en un total de 24 casos. Éstos se tratan de pacientes a quienes se practicó cirugía del cáncer de mama en régimen de CMA tras una primera cirugía en la que los márgenes quirúrgicos de la pieza resecada se encontraban afectados por enfermedad, por lo que hubo que realizar una segunda cirugía para conseguir un resultado quirúrgico óptimo.



*Figura 24. Motivo de consulta visualizado en frecuencias de la muestra.*

En conjunto los motivos de consulta más prevalentes en la muestra son la sintomatología mamaria y el cribado poblacional, representando cada uno de ellos un 37% de todas las consultas.



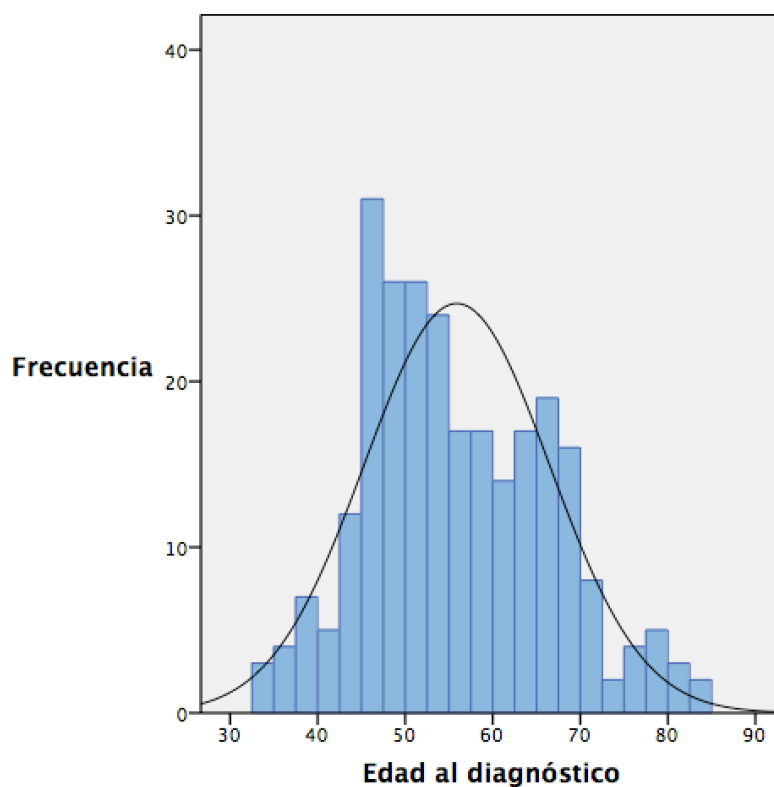
*Figura 25. Motivo de consulta en porcentajes de la muestra.*

## 2- Edad al diagnóstico

La mediana de edad en la muestra fue de 54,1 años (AIQ 47,7-64,2). Las medidas de centralización y dispersión se encuentran representadas de la manera siguiente.

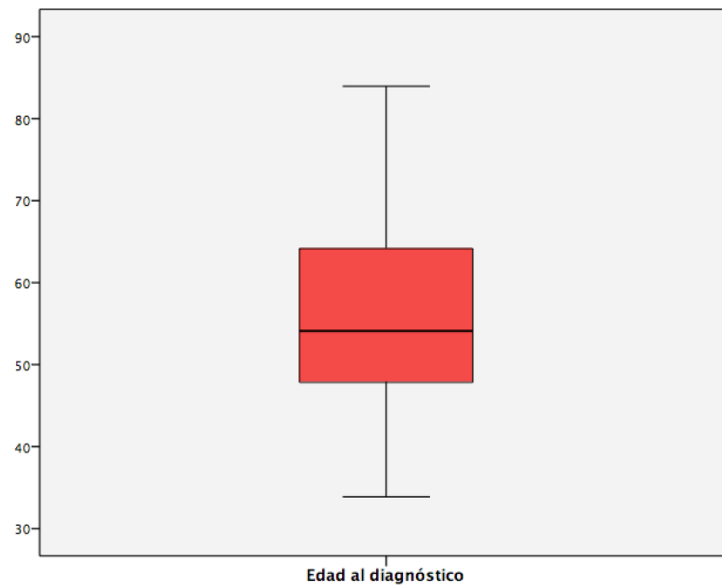
N	Válidos	262
Media		55,9
Mediana		54,1
Desviación estándar		10,6
Percentiles	25	47,7
	50	54,1
	75	64,2

*Tabla 10. Análisis descriptivo de la distribución de las edades de los casos de la muestra.*



*Figura 26. Distribución de la edad al diagnóstico de las pacientes de la muestra.*





*Figura 27. Representación en diagrama de caja de la distribución de la edad al diagnóstico de la muestra con la AIQ.*

### **3- Año del diagnóstico y motivo de consulta en función del año de diagnóstico.**

La mayoría de las pacientes fueron diagnosticadas en el periodo que comprende los años 2013, 2015 y 2017; mientras que los años pares el número de diagnósticos fue menor. La distribución de los casos por año de diagnóstico queda en la siguiente figura de diagrama de barras.

Si se analiza el motivo de consulta que más generó diagnósticos por año del estudio se visualiza un motivo que destaca en los años 2013, 2015 y 2017 que es el cribado poblacional. Éste se ha ido manteniendo dentro de lo asumible como estable en el periodo de recogida de datos de la muestra.

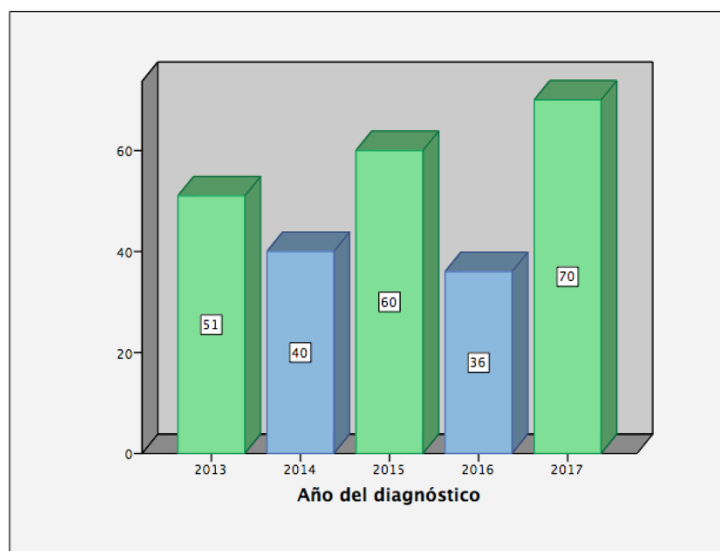


Figura 28. Diagrama de representación de los casos diagnosticados por año del estudio.

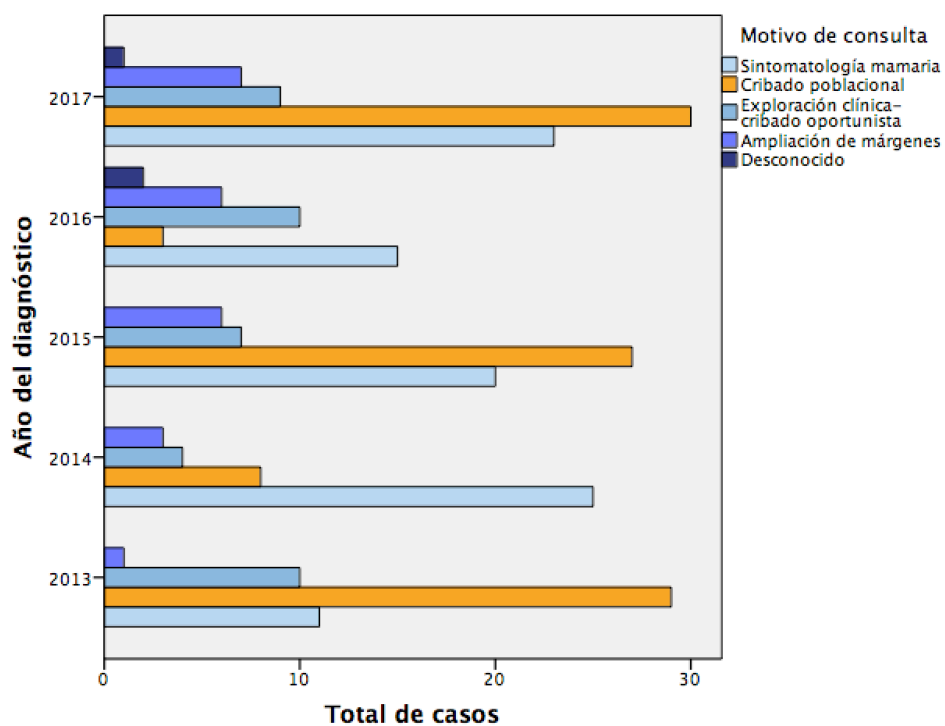
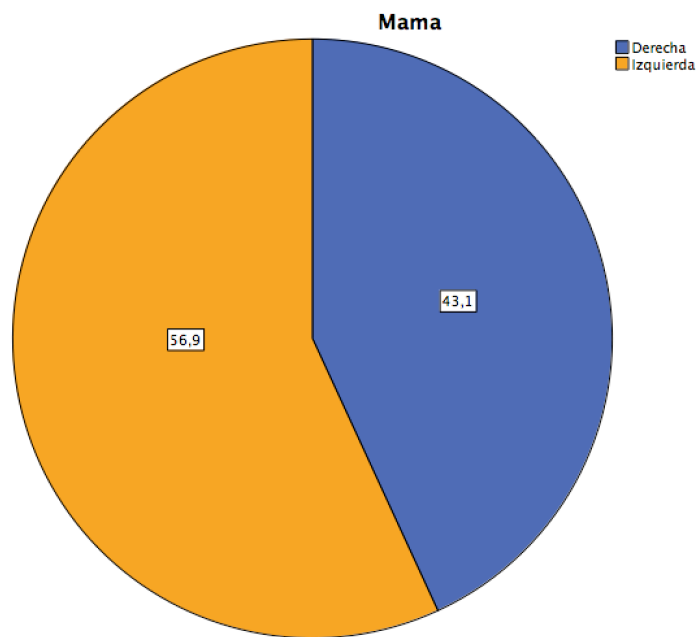


Figura 29. Diagrama de barras del motivo de consulta en función de año de diagnóstico.

#### 4- Mama afecta

Se presentó patología en la mama izquierda con mayor frecuencia (56,9% frente a un 43,1% derecha). No hubo ningún caso que cumpliera los criterios de inclusión en el estudio con afectación bilateral.



*Figura 30. Mama afecta de cáncer de mama.*

#### 5- Localización de la lesión

Analizados los datos de frecuencias de la muestra se diagnosticaron más casos de cáncer de mama en los cuadrantes superoexternos (CSE) mamarios. Detrás de estos cuadrantes en frecuencia se encuentra la unión de cuadrantes superiores (UCS) y la unión de cuadrantes externos (UCE).

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	CSE	112	42,7
	CSINT	18	6,9
	CIE	11	4,2
	CII	19	7,3
	UCS	43	16,4
	UCINF	12	4,6
	UCEXT	22	8,4
	UCINT	13	5,0
	Retroareolar (unión de cuadrantes)	10	3,8
	Desconocido	2	,8
	Total	262	100,0

Tabla 11. Distribución en frecuencia de localización mamaria de la lesión.

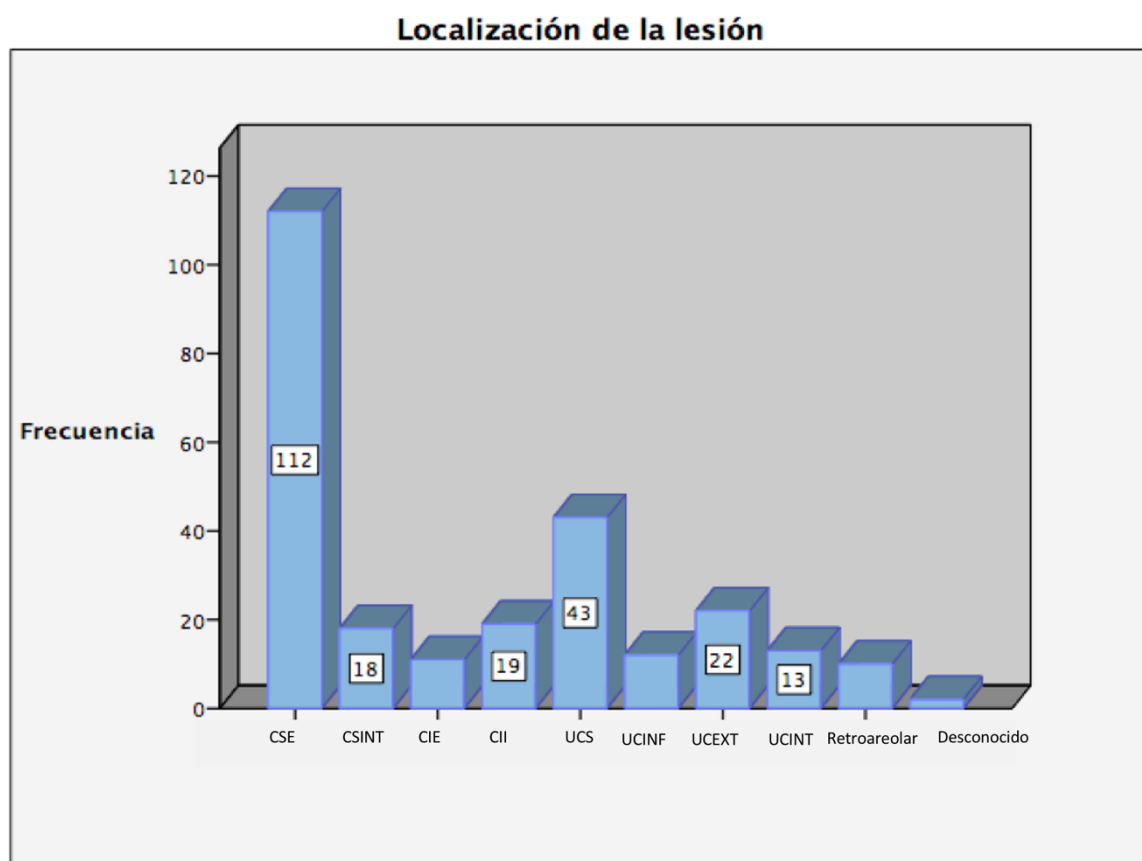
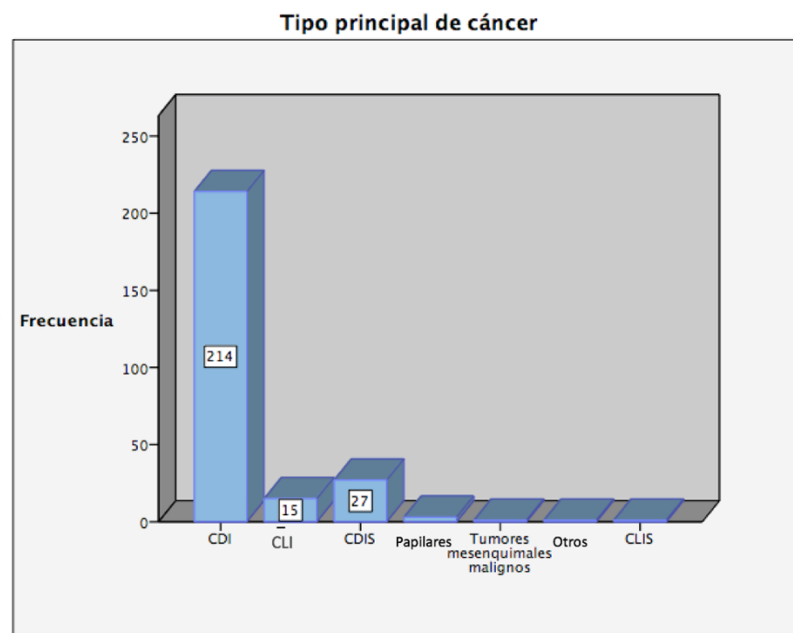


Figura 31. Histograma e barras de la distribución en frecuencia de la localización de la lesión mamaria.

## 6- Tipo principal de cáncer y clasificación molecular

Con respecto a la histología del tumor que se encontró en los casos de cáncer de mama de la muestra recogida la gran mayoría de los casos, hasta en un 81,7%, corresponden a un carcinoma ductal infiltrante (CDI). Un 10,3% es representado por patología no invasiva como es el carcinoma ductal in situ (CDIS). El carcinoma lobulillar infiltrante representa el 5,7%.



*Figura 32. Distribución en frecuencias de los tipos histológicos.*

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	CDI	214	81,7
	CLI	15	5,7
	CDIS	27	10,3
	Papilar	3	1,1
	Tumores mesenquimales malignos (sarcoma, carcinosarcoma)	1	,4
	Otros	1	,4
	CLIS	1	,4
	Total	262	100,0

*Tabla 12. Análisis de estadísticos de frecuencias según histología.*

De la clasificación molecular hallada la mayoría de los casos se encuentran agrupados en el inmunofenotipo correspondiente al tipo Luminal A (87 casos, un 33,2% del total).

En segundo lugar y casi similar en prevalencia se encuentran los casos agrupados en el inmunofenotipo Luminal B Her 2 negativo (86 casos, un 32,8% del total).

Clasificación molecular				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Luminal A	87	33,2	37,3
	Luminal B HER2+	31	11,8	13,3
	Luminal B HER 2-	86	32,8	36,9
	HER 2+	4	1,5	1,7
	Basal like. Triple negativo	23	8,8	9,9
	Desconocido	2	,8	,9
	Total	233	88,9	100,0
Total		262	100,0	

Tabla 13. Análisis de estadísticos de frecuencias según clasificación molecular.

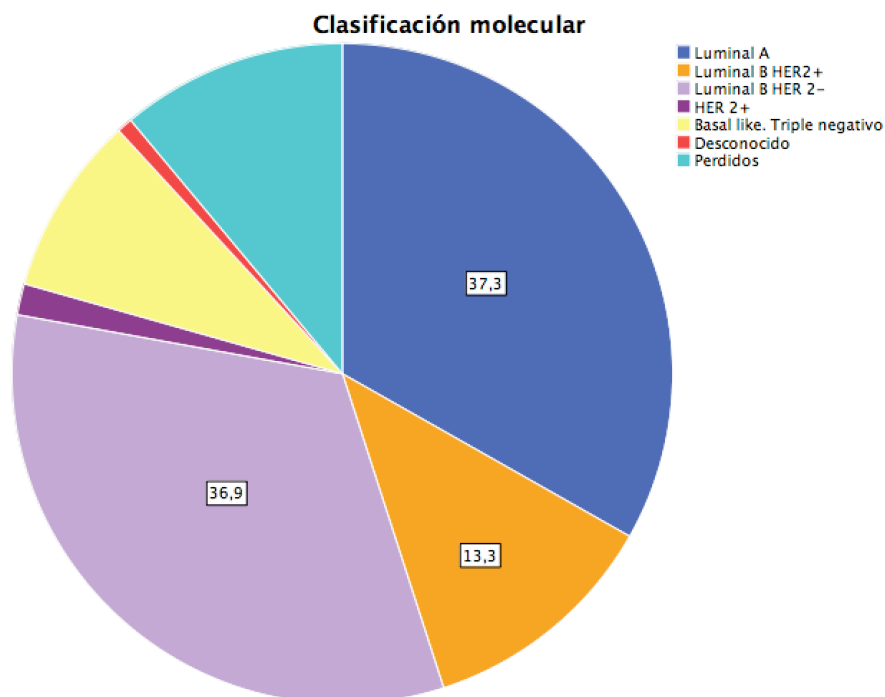


Figura 33. Distribución en diagrama de sectores de las frecuencias de la clasificación molecular.

## 7- Citoqueratina 19 y realización de la técnica de Biopsia

### Selectiva de Ganglio Centinela mediante técnica molecular OSNA (“One Step Nucleic Acid Amplification”)

En la muestra a estudio un total de 251 casos presentaron un resultado positivo para CK19 y 6 de ellos (2,3% del total) un resultado negativo. Uno de los casos fue considerado como perdido en el análisis estadístico al no haber sido posible recabar la información en este aspecto de dicho caso y 4 fueron considerados como desconocidos.

Citoqueratina 19				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Negativo	6	2,3	2,3
	Positivo	251	95,8	96,2
	Desconocido	4	1,5	1,5
	Total	261	99,6	100,0
Total		262	100,0	

Tabla 14. Distribución de frecuencias de expresión de CK19 tumoral en los casos.

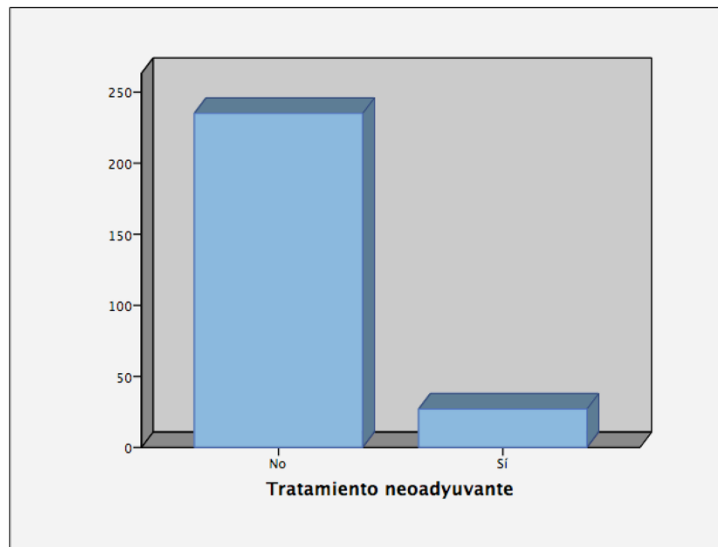
Con respecto a la realización de la técnica de BSGC mediante técnica OSNA pudo ser realizada en el 85,1% de los casos (N=223). No fue posible realizarla en el 14,8% (N=39).

Centinela					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	No	14	5,3	5,9	5,9
	Sí	223	85,1	94,1	100,0
	Total	237	90,5	100,0	
Total		262	100,0		

Tabla 15. Distribución de frecuencias de la realización de técnica BSGC mediante OSNA.

## 8- Tratamiento neoadyuvante.

Sólo 27 pacientes (un 10,3% del total) recibieron tratamiento neoadyuvante con protocolo de quimioterapia previa a la indicación quirúrgica mientras que el 89,7% no la recibieron.



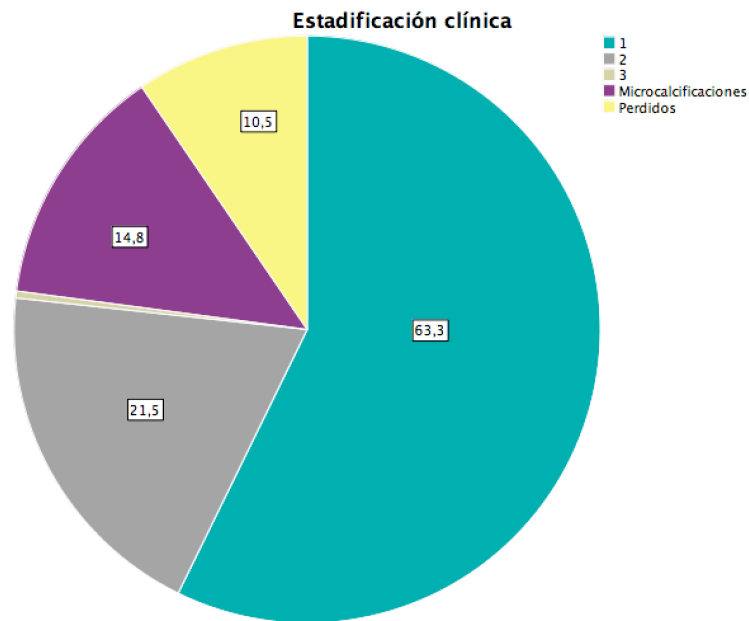
*Figura 34. Distribución de la muestra en función de haber recibido tratamiento neoadyuvante.*

## 9- Estadificación clínica tumoral según TNM al diagnóstico

Del total de los 262 casos el 57,3% se agruparon en un estadio tumoral para el tamaño de la lesión de tipo T1 (igual o inferior a 2 cm). Son seguidos en un 51% de los casos de un estadio T2 (mayor de 2 pero menor de 5 cm). Sólo un caso fue catalogado al diagnóstico como T3.

Aunque no se considera un estadio clínico propio en la clasificación TNM, la presentación clínica del cáncer de mama (tanto infiltrante como no) puede darse en forma de microcalcificaciones. Este tipo de hallazgo se puede dar sobretodo en aquellos casos en la muestra cuyo motivo de consulta es el cribado poblacional, y por lo tanto han sido recogidas en el estudio.

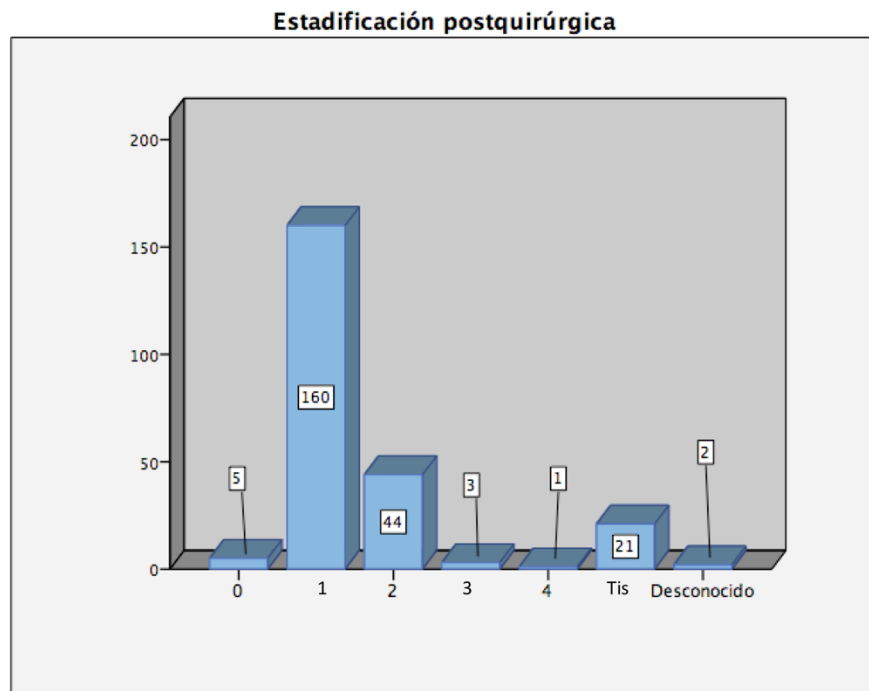




*Figura 35. Distribución de las frecuencias según T clínica al diagnóstico.*

## 10- Estadificación tumoral post-cirugía según TNM en pieza quirúrgica.

El análisis de la pieza obtenida reestadifica en algunas ocasiones el tumor inicial al diagnóstico y, por lo tanto, cambia el pronóstico de la paciente. La mayoría de los casos, con un total de casos de 160 resultaron clasificadas en un estadio T1 tras análisis de la pieza, 44 resultaron clasificadas como T2 y en 5 de ellos no se evidenció presencia de tumor siendo clasificados como T0. Dos casos no pudieron ser catalogados al no ser posible la adjudicación clasificatoria de un estadio T por fragmentación de la pieza durante el acto quirúrgico.



*Figura 36. Distribución de frecuencias tras la estadificación post-cirugía.*

Estadificación postquirúrgica			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	0	5	1,9
	1	160	61,1
	2	44	16,8
	3	3	1,1
	4	1	,4
	TIS	21	8,0
	Desconocido por fragmentación de la pieza	2	,8
	Total	236	90,1
Total		262	100,0

*Tabla 16. Análisis de la distribución de frecuencias tras la estadificación post-cirugía.*

## 11- Estadificación axilar post-cirugía según TNM

La mayoría de los casos presentaban una afectación axilar negativa N0 (152 casos, 58% del total). A continuación fueron clasificados como N1 (afectación de 1 a 3 ganglios) un total de 43 casos (16,4% del total), seguidos de un 9,2% de casos con clasificación 1mi (afectación con micrometástasis).

Estadificación axilar postquirúrgica			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos			
	0	152	58,0
	1	43	16,4
	1mi	24	9,2
	2	3	1,1
	3	2	,8
	Total	262	100,0

*Tabla 17. Análisis de frecuencias de la afectación axilar post-cirugía.*

## 12- Valoración de la afectación axilar intraoperatoria con técnica OSNA de la BSGC

La menor parte de los casos presentaron una afectación axilar con presencia de copias de m-RNA de CK19 en sus diferentes presentaciones (17,6 % macrometástasis, 10,7% micrometástasis y 5,3% de células sueltas). En la mayoría de los casos, el 51,1% del total, no se evidenciaba la presencia copias de dicho m-RNA. En 40 de los casos no se obtuvo la información respecto a este aspecto. De los 40 casos sin información al respecto, 25 de ellos correspondientes a los casos de ampliación de márgenes, mientras que los otros 15 casos corresponden a casos de carcinoma intraductal en los que no se realizó biopsia selectiva del ganglio centinela.

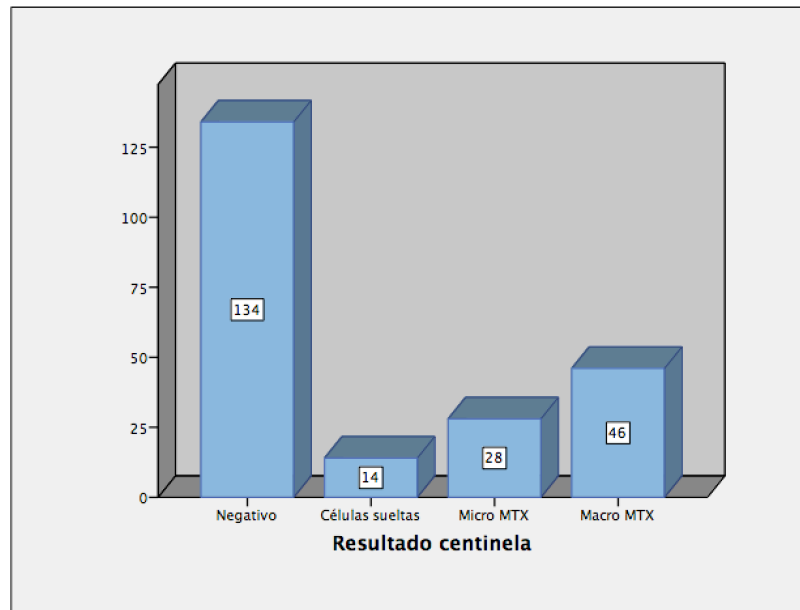


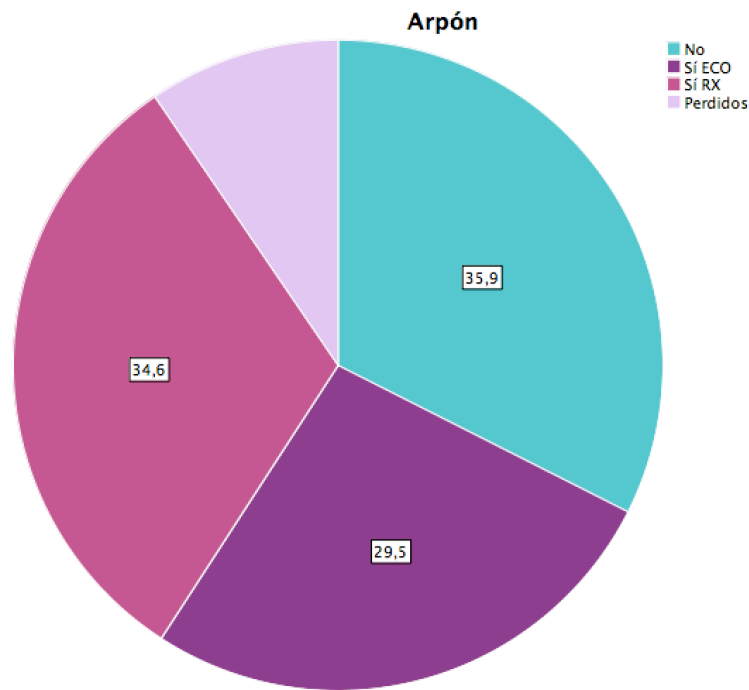
Figura 37. Histograma de barras de frecuencias de resultado de BSGC.

Resultado centinela				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Negativo	134	51,1	60,4
	Células sueltas	14	5,3	6,3
	Micro MTX	28	10,7	12,6
	Macro MTX	46	17,6	20,7
	Total	222	84,7	100,0
Total		262	100,0	

Tabla 18. Análisis de distribución de frecuencias del resultado de BSGC.

### 13- Colocación de arpón prequirúrgico para localización intraoperatoria de la lesión.

Fue necesaria la colocación de arpón antes de la intervención en 152 casos, el 58% del total (70 de ellos guiados por Ecografía en unidad de Ecografía Ginecológica y 82 guiados por estereotaxia en Unidad de Radiología Hospitalaria). En 85 casos no fue necesario.



*Figura 38. Representación de diagrama de sectores de la frecuencia de colocación de arpón previo a la cirugía.*

#### **14- Tiempo de espera desde diagnóstico hasta la intervención.**

En el análisis de estos datos se excluyen a los casos que recibieron tratamiento neoadyuvante al asumir que las pacientes recibieron cirugía meses después del diagnóstico al completar el tratamiento con quimioterapia. Las pacientes recogidas esperaron de media 27,7 días en recibir el tratamiento quirúrgico tras el diagnóstico con una desviación típica de 13,9 días. El valor de la mediana fue de 24 días. El valor para la amplitud intercuartílica (AIQ) tiene un valor para  $Q_1$ = 18 días y para  $Q_3$ =33 días. Los datos agrupados en la representación gráfica que se encuentran con un periodo de tiempo de espera mayor corresponden a aquellos en los que la cirugía ha consistido en una ampliación de márgenes. Estas pacientes en lo que a su segunda cirugía se refiere su demora quirúrgica fue mayor desde el momento del diagnóstico.

Tiempo de espera quirúrgica		
N	Válidos	230
Media		27,7
Mediana		24,0
Desv. típ.		13,9
Percentiles	25	18,0
	50	24,0
	75	33,0

Tabla 19. Análisis descriptivo de la dispersión del tiempo de espera quirúrgico.

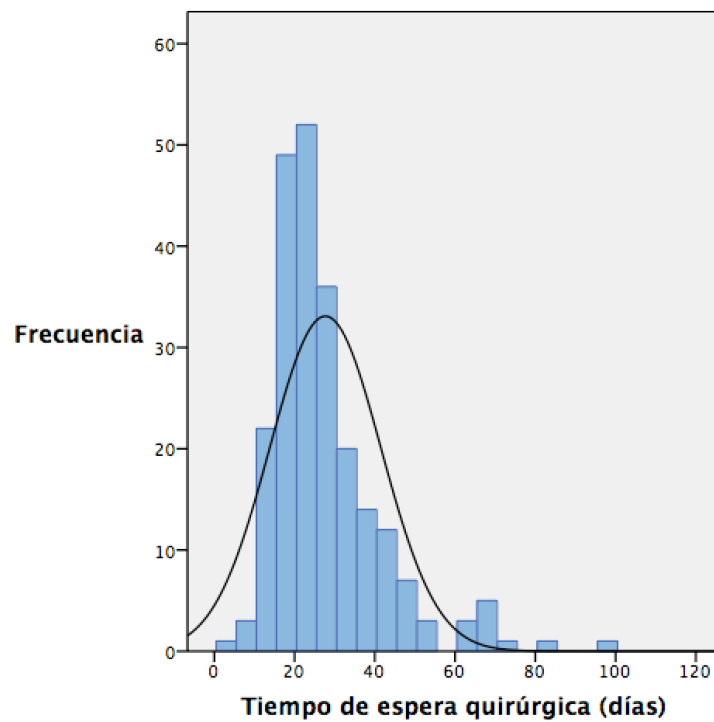
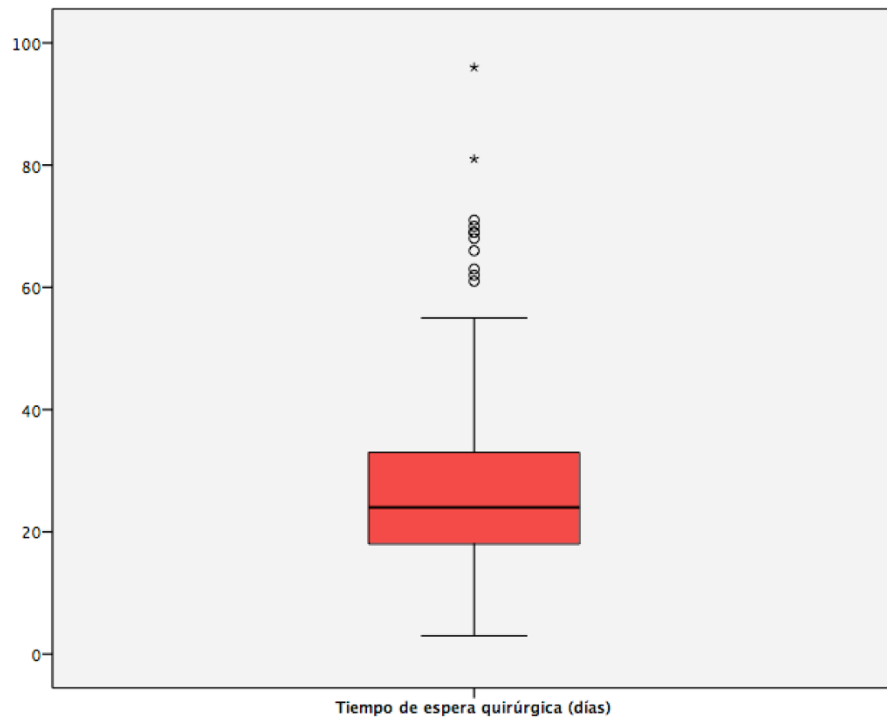


Figura 39. Representación gráfica del tiempo de espera quirúrgico.



*Figura 40. Representación en diagrama de cajas del tiempo de espera quirúrgico de la muestra.*

### **15- Migración del isótopo de Tecnecio-99 y de la tinción con azul de metileno para localización intraoperatoria del ganglio centinela (migración Tc99/migración azul de metileno).**

En 203 casos (77,5%) la migración de los localizadores fue positiva para ambos, mientras que en 12 casos (4,6%) fue positiva para el radioisótopo y negativa para el colorante. En 3 casos (1,1% del total) no fue localizado pero si que se evidenció la tinción con colorante. Finalmente, en 1 caso ninguno de los dos marcadores fue identificado.

Migración centinela				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Si/Sí	203	77,5	91,0
	Si/No	12	4,6	5,4
	No/Sí	3	1,1	1,3
	No/No	1	,4	,4
	Desconocido	4	1,5	1,8
	Total	223	85,1	100,0
Total		262	100,0	

*Tabla 20. Descriptivo de la distribución de frecuencias de la migración de marcadores para la localización intraoperatoria del ganglio centinela.*

## **16- Necesidad de realización de linfadenectomía axilar tras el estudio intraoperatorio del ganglio centinela.**

Tras el análisis intraoperatorio mediante OSNA de ganglio centinela fue necesaria según protocolo la realización de linfadenectomía axilar completa para completar tratamiento quirúrgico en 37 casos (el 14,1%). De éstos, 32 se debieron a un resultado del estudio intraoperatorio de afectación mediante macrometástasis superior a 15.000 copias y en 1 se realizó de manera directa al no haberse evidenciado la migración de ninguno de los marcadores.

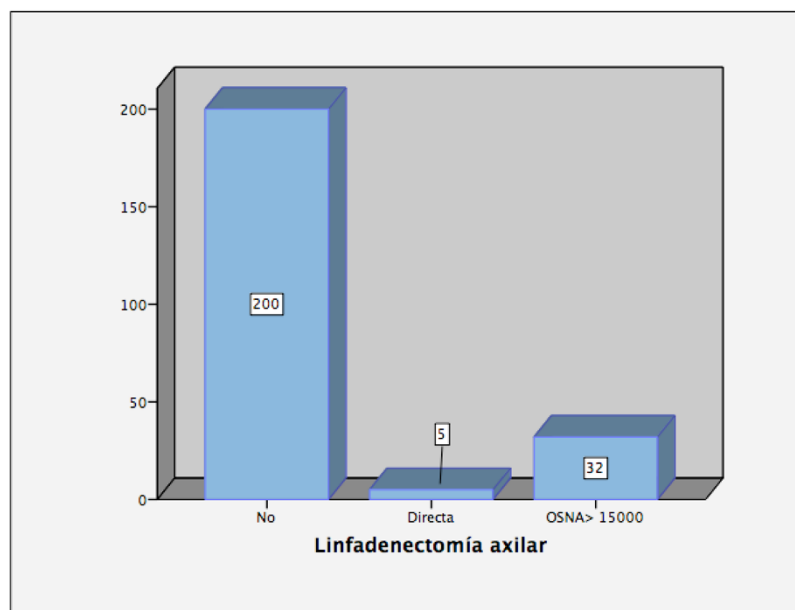
En dos casos la realización de linfadenectomía axilar se debió a que, a pesar de no superar las 15.000 copias de afectación por macrometástasis, fueron tratados en el periodo de 2013 cuando el protocolo en vigor no contemplaba el nivel mínimo de afectación para realización de linfadenectomía axilar. En dos casos se desconoce el motivo por no haberse hallado la información.

Los casos perdidos no son tales, dado que son pacientes que corresponden a los casos de ampliación de márgenes quirúrgicos donde no se realiza la técnica de estudio axilar por haber sido realizada en la cirugía inicial.



Linfadenectomía axilar				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	200	76,3	84,4
	Directa	5	1,9	2,1
	OSNA> 15000	32	12,2	13,5
	Total	237	90,5	100,0
Total		262	100,0	

*Tabla 21. Distribución de frecuencias de la realización de linfadenectomía axilar tras el análisis intraoperatorio del ganglio centinela.*



*Figura 41. Distribución de frecuencias de la realización de linfadenectomía axilar tras el análisis intraoperatorio del ganglio centinela.*

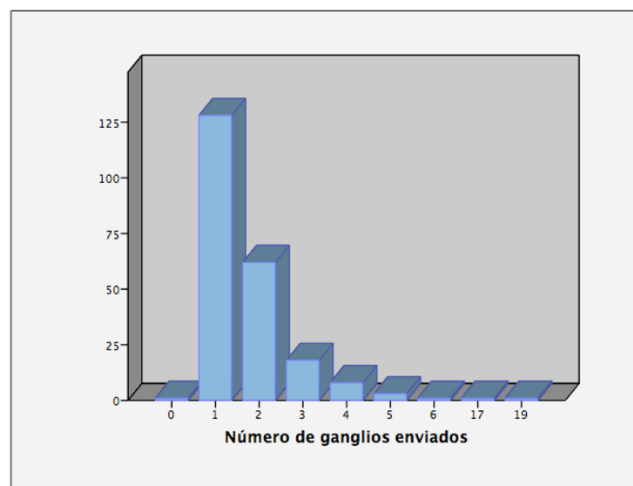
## 17- Número de ganglios centinelas extraídos

De todos los casos analizados en la muestra, en la mayoría  $n=128$  representando un 48,9% del total, se extrajo y se envió al Servicio de Anatomía Patológica para su estudio intraoperatorio un único ganglio identificado como centinela. A continuación fueron 62 los casos (23,7% del total) en los que se enviaron 2 ganglios. En un solo caso no se envió ningún ganglio identificado como centinela, caso correspondiente al único en el que no hubo migración de ninguno de los dos

marcadores. Dos de los casos que se visualizan en la parte inferior de la tabla marcan una gran diferencia con respecto al resto de los datos, pues en éstos se enviaron un total de 17 y 19 ganglios respectivamente; siendo estos dos casos los que previamente se mencionaron en la variable anterior de los que no se dispone de la información que explique estos resultados.

Número de ganglios enviados				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	0	1	,4	,4
	1	128	48,9	57,4
	2	62	23,7	27,8
	3	18	6,9	8,1
	4	8	3,1	3,6
	5	3	1,1	1,3
	6	1	,4	,4
	17	1	,4	,4
	19	1	,4	,4
	Total	223	85,1	100,0
Total		262	100,0	

*Tabla 22. Distribución de frecuencias de ganglios enviados para estudio intraoperatorio.*



*Figura 42. Distribución de frecuencias de ganglios enviados para estudio intraoperatorio.*

## 18- Necesidad de recibir tratamiento adyuvante

Todos los casos recibieron tratamiento adyuvante posterior a la cirugía, bien en forma de tratamiento radioterápico exclusivo (N=10, 3,8% del total), bien en forma de tratamiento farmacológico con hormonoterapia exclusiva (N=11, 4,2% del total) o bien, como es en la mayoría de los casos, en forma de combinación de los dos anteriores (N=216, 82,4% del total). Los 25 casos que constan recogidos como perdidos de la muestra corresponden a aquellos en los que se realizó cirugía para ampliación de márgenes quirúrgicos.

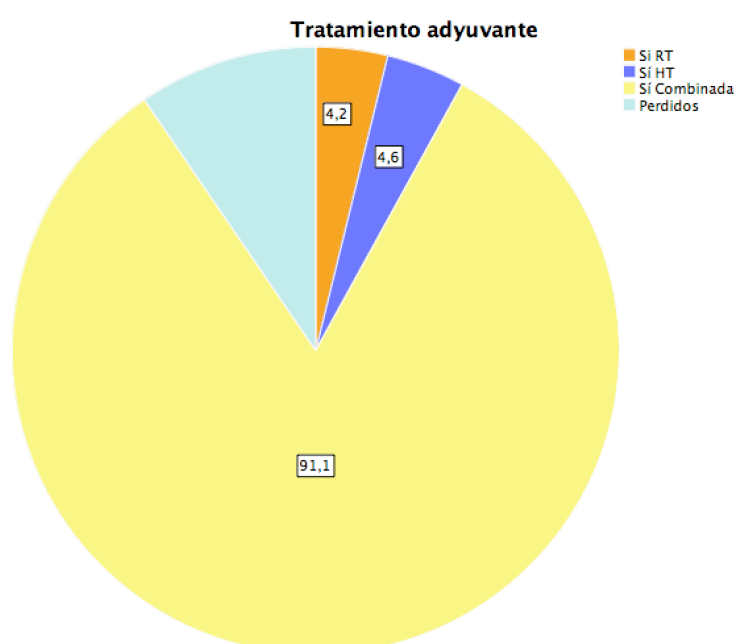


Figura 43. Representación en diagrama de sectores de la distribución en frecuencias de la terapia adyuvante.

Tratamiento adyuvante				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Sí RT	10	3,8	4,2
	Sí HT	11	4,2	4,6
	Sí Combinada	216	82,4	91,1
	Total	237	90,5	100,0
Total		262	100,0	

Tabla 23. Análisis de la distribución en frecuencias de la terapia adyuvante.

## 19- Día de la semana de realización de la intervención

El día de la semana que presentó más actividad quirúrgica para este tipo de intervenciones fue el jueves (124 casos) seguido del viernes (73 casos) y del miércoles (42 casos). Los casos correspondientes a lunes (12 casos) y a martes (11 casos) representan una fracción muy minoritaria de la muestra.

Día de la semana de la intervención			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Lunes	12	4,6
	Martes	11	4,2
	Miércoles	42	16,0
	Jueves	124	47,3
	Viernes	73	27,9
	Total	262	100,0

Tabla 24. Análisis de frecuencias del día de la semana de la intervención quirúrgica.

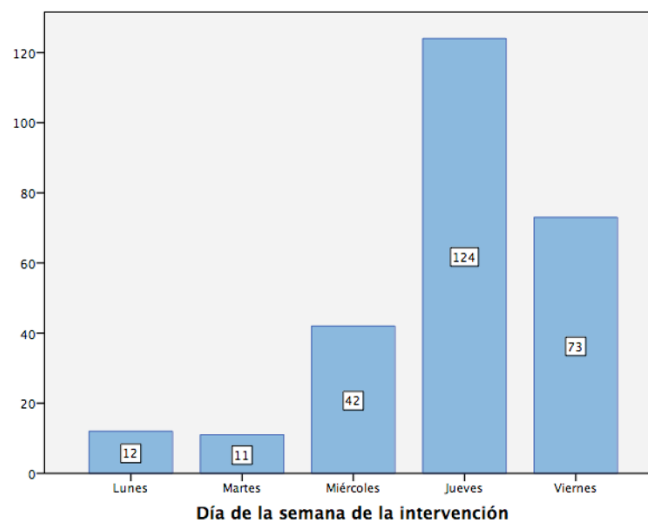


Figura 44. Histograma de representación de frecuencias del día de la semana de la intervención quirúrgica.

## 20- Necesidad de ingreso hospitalario, motivo del mismo y número de días tras intervención en régimen ambulatorio.

De todos los casos recogidos en la muestra, 171 que representan el 65,3% del total, no precisaron ingreso hospitalario tras la intervención y fueron dados de alta ese mismo día desde la unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria. Los otros 91 casos, el 34,7%, ingresaron en planta tras el postoperatorio en CMA por diferentes motivos.

El principal motivo de ingreso desde la unidad de CMA es la indicación médica por necesidad de realización de linfadenectomía axilar (35 casos), seguido de la sensación de mareo de la paciente (11 casos) y de la percepción de dolor (7 casos). En un total de 7 casos se desconoce la información y en otros 16 casos el personal sanitario no especificó el motivo.

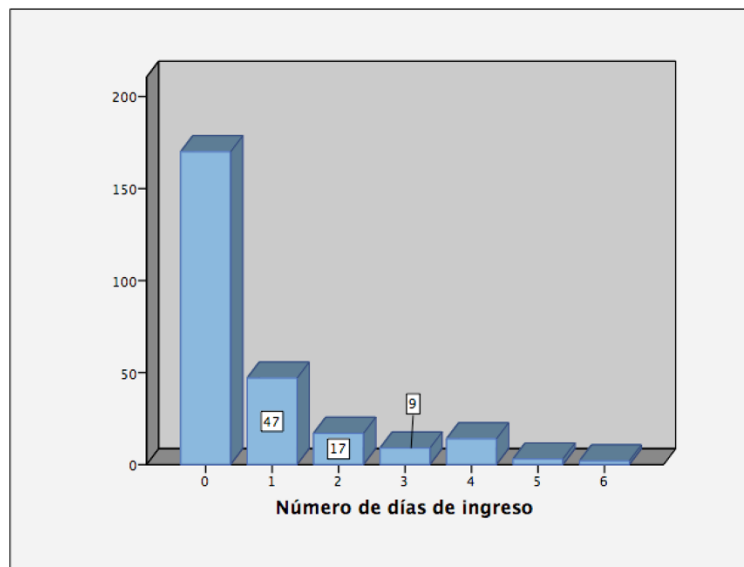
Motivo de ingreso				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No ingreso	171	65,3	65,8
	Solicitud del paciente	6	2,3	2,3
	Linfadenectomía Axilar	35	13,4	13,5
	Dolor	7	2,7	2,7
	Mareo	11	4,2	4,2
	Manchado apósito	4	1,5	1,5
	Reintervención ese día por complicaciones inmediatas	3	1,1	1,2
	Otros	16	6,1	6,2
	Desconocido	7	2,7	2,7
	Total	260	99,2	100,0
Total		262	100,0	

*Tabla 25. Distribución de frecuencias de motivo de ingreso.*

Respecto a los días de ingreso de aquellos casos que lo precisaron presentaron una media de 0,73 días con una desviación típica de  $\pm 1,28$  días.

N	Válidos	262
Media		0,7
Mediana		0,0
Desv. típ.		1,3
Percentiles	25	0,0
	50	0,0
	75	1,0

*Tabla 26. Análisis de las medidas de dispersión central de la muestra con respecto al número de días de ingreso.*



*Figura 45. Diagrama de barras de representación de los días de ingreso de la muestra.*

La evolución de los ingresos a lo largo de los años del periodo de estudio muestra una distribución de los mismos de la siguiente manera:

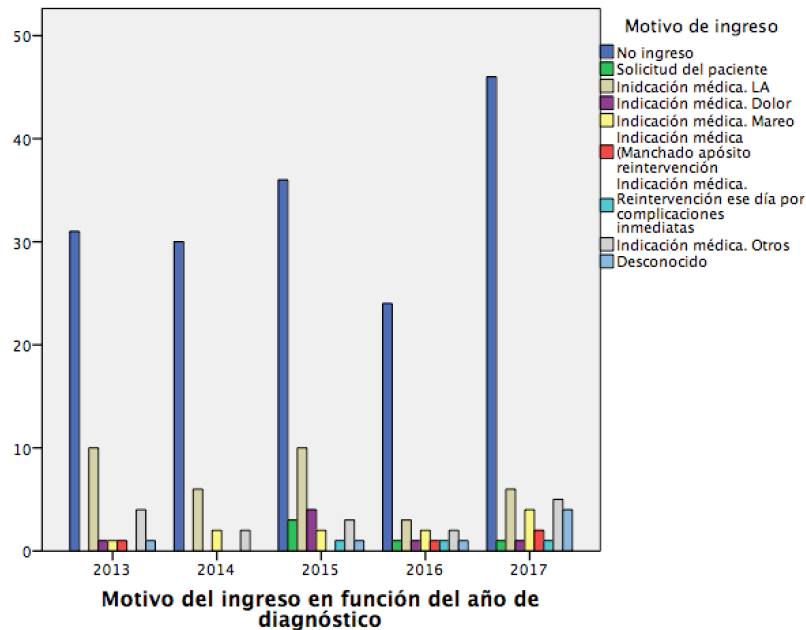


Figura 46. Distribución de los motivos de ingreso por año de estudio.

A medida que los años de práctica de esta vía clínica van avanzando se evidencia un ligero aumento de las pacientes que no ingresan en el ámbito hospitalario tras la intervención (pasaron de ser 31 en el año 2013 a 46 en el año 2017), debida entre otras cosas a la causa evidenciable en la distribución como es la menor necesidad de realizar linfadenectomía axilar en las pacientes.

## 21- Nuevas cirugías tras el tratamiento primario.

Respecto a los casos recogidos en la muestra fueron reintervenidos en el mismo día 9 de ellos por complicaciones inmediatas, concretamente por motivos de sangrado que generaron un hematoma que precisó drenaje.

Por otro lado, 21 casos (8% del total), tuvieron que ser reintervenidas más adelante por complicaciones menos urgentes como infección (10 casos), hematoma organizado (5 casos) y dehiscencia de la herida (4 casos). En dos casos se desconoce el motivo de esta nueva cirugía.

Reintervención			
		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	No	253	96,6
	Sí	9	3,4
	Total	262	100,0

Tabla 27. Análisis de frecuencias de reintervención inmediata.

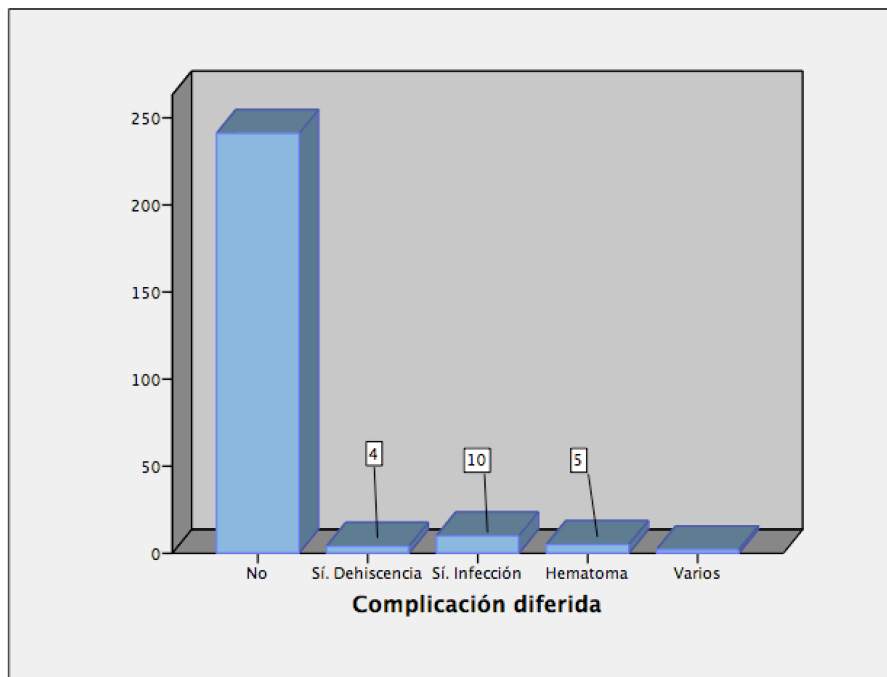


Figura 47. Distribución de frecuencias de complicación quirúrgica diferida.

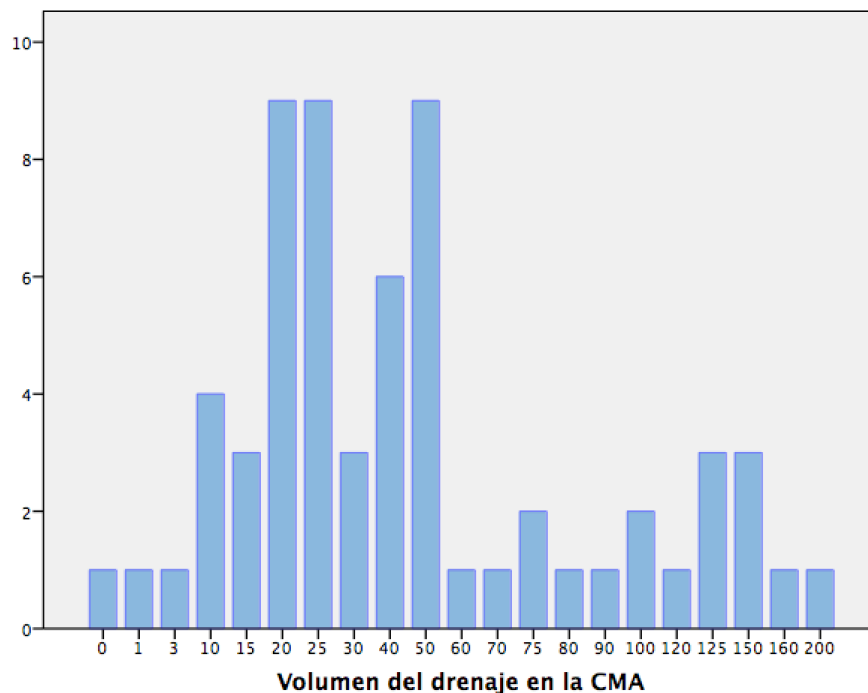
## 22- Necesidad de colocación de drenaje

En la mayoría de las pacientes, representada por un 59,5% (156 casos), se colocó un drenaje. Respecto a estos casos, el volumen de drenaje al alta en CMA sólo fue recogido en 63 de los 156, por lo que se presenta un sesgo importante de información y no es representativo de la muestra. De aquellos que sí fue recogido se objetiva como se puede ver en el histograma una gran variabilidad en el volumen hallado.



**Drenaje**

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	No	106	40,5
	Sí	156	59,5
	Total	262	100,0

*Tabla 28. Necesidad de colocación de drenaje.**Figura 48. Representación del volumen de drenaje al alta en CMA.*

## 23- Análisis de la relación entre la estadificación clínica tumoral según TNM al diagnóstico y el resultado del análisis del ganglio centinela según técnica OSNA.

A la luz de los datos analizados con la muestra de trabajo se objetiva que no hubo relación estadísticamente significativa entre el valor de la estadificación clínica al diagnóstico (cT) y el resultado hallado en el ganglio centinela ( $p=0,41$ ).

		Estadificación clínica (LA T) (incluye solo T1-T2 y Microcalcificaciones)		Total
		1	2	
Resultado centinela	Negativo	88	25	113
		61,1%	51,0%	58,5%
	Células sueltas	7	5	12
		4,9%	10,2%	6,2%
	Micro MTX	19	6	25
		13,2%	12,2%	13,0%
	Macro MTX	30	13	43
		20,8%	26,5%	22,3%
Total		144	49	193
		100,0%	100,0%	100,0%

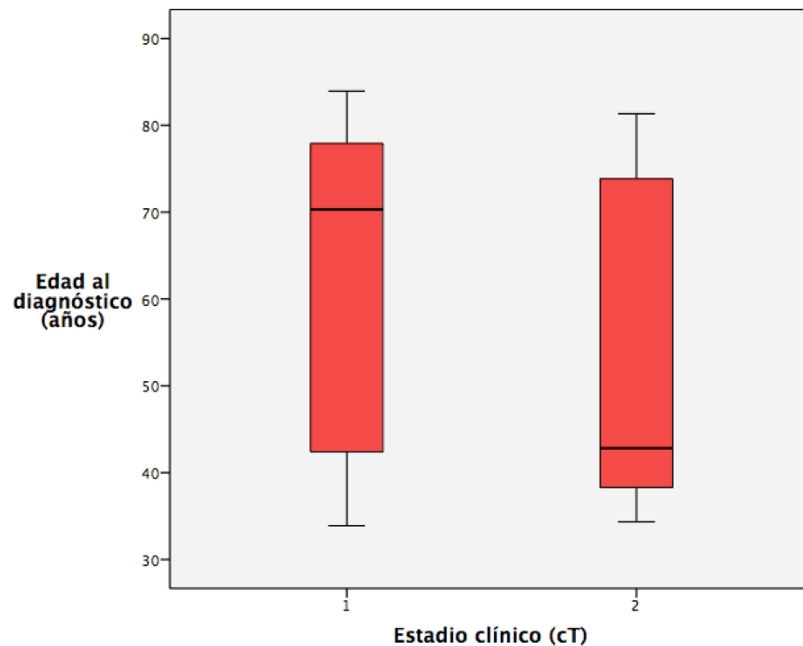
Tabla 29. Tabla de contingencia resultado centinela/tamaño tumoral.

## 24- Análisis de la relación entre la edad de las pacientes al diagnóstico y el tamaño tumoral.

Se analiza la distribución por edades al diagnóstico de la muestra y la presentación en tamaño tumoral (la clasificación clínica tumoral según clasificación TNM) con exclusión de los casos entre los 45 y los 70 años. En los datos recogidos de la muestra no se encuentra relación significativa entre un mayor tamaño tumoral al diagnóstico y las edades fuera del rango de cribado ( $p=0,18$ ).

Estadio cT				
		N	Media	D. típica
Edad al diagnóstico	1	29	60,5	18,7
	2	19	52,9	18,4

Tabla 30. Distribución de la edad al diagnóstico y el estadio clínico tumoral para casos fuera del rango de edad 45-70 años.



*Figura 49. Diagrama de cajas de reparto de la estadificación clínica tumoral al diagnóstico en función de la edad al diagnóstico.*

## **25- Análisis de la relación entre tipo principal de cáncer y la estadificación clínica tumoral al diagnóstico.**

Se analiza la prevalencia del tipo histológico principal del tumor en relación con el tamaño tumoral basado en la clasificación TNM. Se ha realizado una agrupación tumoral de los tumores infiltrantes (CDI y CLI) y los tumores no infiltrantes (CDIS y CLIS) y excluyendo aquella histología correspondiente a tumor mesenquimal y papilar debido a que su frecuencia en la muestra no es representativa del conjunto. Se realiza también una agrupación de la estadificación clínica entre tumores sólidos (T1 y T2) y aquella presentación con en forma de microcalcificaciones excluyendo el único caso de tumor T3 al diagnóstico por no ser representativo igualmente. Con los test estadísticos aplicados se infiere que tener una tumoración en estadio T1 o T2 multiplica en 19,8 veces la posibilidad de tener un carcinoma infiltrante frente a presentar un carcinoma in situ IC 95% (7,5-52,3);  $p < 0,001$ .

		Estadio T1 o T2 vs Microcalcificaciones		Total
		Microcalcificaciones	T1 o T2	
Tipo principal de Ca de mama	Infiltrante	19	188	207
		54,3%	95,9%	89,6%
	No infiltrante	16	8	24
		45,7%	4,1%	10,4%
Total		35	196	231
		100,0%	100,0%	100,0%

*Tabla 31. Distribución del tipo de cáncer en función a la estadificación al diagnóstico (cT).*

## 26- Análisis de la relación entre la estadificación clínica al diagnóstico y la estadificación tumoral en pieza quirúrgica.

Se analiza la correlación entre la clasificación T en el estadio TNM al diagnóstico mediante exploración clínica o radiología y la clasificación T aportada por Anatomía Patológica en el informe de la pieza quirúrgica definitiva  $p < 0,001$ .

		Estadificación postquirúrgica (pT)						Total
		0	1	2	3	4	Tis	
Estadificación clínica (cT)	Microcalcificaciones	0	17	3	1	0	13	34
		0,0%	10,7%	6,8%	33,3%	0,0%	61,9%	14,6%
	3	0	0	1	0	0	0	1
		0,0%	0,0%	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%	,4%
	2	4	17	23	1	1	4	50
		80,0%	10,7%	52,3%	33,3%	100,0%	19,0%	21,5%
	1	1	125	17	1	0	4	148
		20,0%	78,6%	38,6%	33,3%	0,0%	19,0%	63,5%
Total		5	159	44	3	1	21	233
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

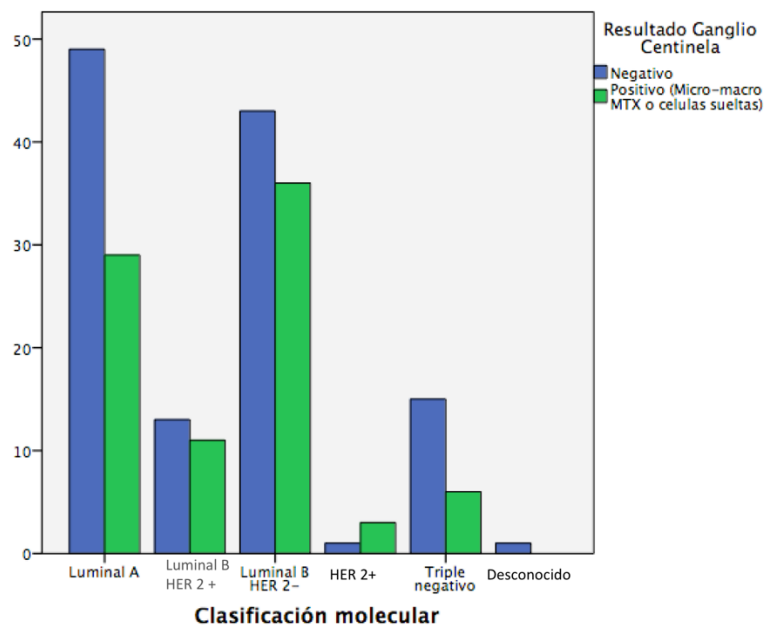
*Tabla 32. Distribución de la relación entre la cT y la pT.*

## 27- Análisis de la relación entre la clasificación molecular de los tumores y la afectación axilar mediante OSNA.

Se valora la relación del tipo molecular con respecto a la afectación axilar en forma de copias de m-ARN de citoqueratina 19. No se puede inferir que exista relación con un valor para p de 0,4.

		Resultado centinela		Total
		Negativo	Positivo	
Clasificación molecular	Luminal A	49	29	78
	Luminal B HER2+	13	11	24
	Luminal B HER 2-	43	36	79
	HER 2+	1	3	4
	Basal like. Triple negativo	15	6	21
Total		122	85	207

*Tabla 33. Distribución de la afectación ganglionar mediante OSNA y la clasificación molecular de la tumoración.*



*Figura 50. Afectación ganglionar por OSNA y la clasificación molecular de la tumoración.*

## 28- Análisis de la relación entre la estadificación clínica al diagnóstico y la necesidad de colocación de drenaje.

La estimación de necesidad de colocar un drenaje en función de la clasificación tumoral clínica al diagnóstico no presenta relación estadísticamente significativa, por lo que no podemos afirmar que a mayor tamaño tumoral al diagnóstico haya más tasa de colocación de drenaje en la cirugía  $p = 0,8$ .

		Estadificación clínica (cT)				Total
		1	2	3	Microcalcificaciones	
Drenaje	Sí	70	21	1	17	109
		55,6%	51,2%	100,0%	54,8%	54,8%
	No	56	20	0	14	90
		44,4%	48,8%	0,0%	45,2%	45,2%
Total		126	41	1	31	199
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 34. Distribución de la relación de la colocación de drenaje y la cT.

## 29- Análisis de la relación entre la estadificación clínica al diagnóstico y la complicación diferida de la cirugía de inicio.

Se analiza la posible relación entre el tamaño tumoral al diagnóstico (clasificación T clínica de la TNM) y la complicación de la intervención de manera no inmediata requiriendo nueva cirugía (representado en los casos recogidos con anterioridad de infección de herida, dehiscencia de herida quirúrgica o hematoma organizado). Se excluye del análisis el caso T3 y aquellos con presentación clínica en forma de microcalcificaciones. No se pudo inferir la existencia de esta relación, por lo que no se comprueba que a mayor tamaño tumoral al diagnóstico exista más posibilidad de aparición de complicaciones diferidas ( $p=0,54$ ).

		Estadificación clínica (cT)				Total
		1	2	3	Microcalcificaciones	
Complicación diferida	Varios	1 ,7%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	1 ,4%
	Hematoma	5 3,3%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	5 2,1%
	Sí. Infección	4 2,7%	3 5,9%	0 0,0%	0 0,0%	7 3,0%
	Sí. Dehiscencia	2 1,3%	1 2,0%	0 0,0%	0 0,0%	3 1,3%
	No	138 92,0%	47 92,2%	1 100,0%	35 100,0%	221 93,2%
		150	51	1	35	237
	Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

*Tabla 35. Distribución de la relación de la aparición de complicación de manera diferida y la cT.*

### **30- Análisis de la posible relación entre la administración de tratamiento neoadyuvante y el resultado del análisis del ganglio centinela.**

Se analiza el aumento o disminución del riesgo según la muestra de encontrar una afectación axilar positiva en el estudio intraoperatorio en función de haber recibido o no tratamiento neoadyuvante quimioterápico. Se agruparon los datos en afectación axilar negativa o positiva (células sueltas, micrometástasis y macrometástasis) y se compararon frente a la administración de tratamiento neoadyuvante. Se puede afirmar según la muestra que el recibir tratamiento con quimioterapia neoadyuvante muestra una tendencia a disminuir 2,1 veces la posibilidad de presentar un ganglio centinela positivo en el estudio axilar, aunque estos resultados no son significativos ( $p=0,47$ ).

		Tratamiento neoadyuvante		Total
		No	Sí	
Resultado Ganglio Centinela	Positivo	82	6	88
		41,4%	25,0%	39,6%
	Negativo	116	18	134
		58,6%	75,0%	60,4%
Total		198	24	222
		100,0%	100,0%	100,0%

*Tabla 36. Tabla de contingencia para resultado centinela/tratamiento neoadyuvante.*

### 31- Análisis de la relación entre el ingreso desde CMA y el día de la semana de la intervención quirúrgica.

Se intentó demostrar posibilidad de que exista relación entre algún día determinado de la semana y el aumento de tendencia en cuestión de ingresos hospitalarios. Se obtuvo un valor de  $p=0,85$ , por lo que esta afirmación sería solo justificada por el azar.

		Día de la semana de la intervención					Total
		Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	
Ingreso	No	8	7	30	77	49	171
		3,1%	2,7%	11,5%	29,4%	18,7%	65,3%
	Sí	4	4	12	47	24	91
		1,5%	1,5%	4,6%	17,9%	9,2%	34,7%
Total		12	11	42	124	73	262
		4,6%	4,2%	16,0%	47,3%	27,9%	100,0%

*Tabla 37. Tabla de contingencia para ingreso/día de la semana de la intervención.*



### 32- Análisis de la relación entre la utilización de arpón prequirúrgico para la localización intraoperatoria de la lesión y la necesidad posterior de ampliación de márgenes.

Se analiza la posibilidad de que la colocación de arpón previo a la cirugía tenga relación o no con la necesidad de ampliación de márgenes quirúrgicos en una segunda cirugía. Se ha obtenido un valor para  $p=0,14$ , por lo que en la muestra, no parece tener relación. Se han agrupado los casos en la variable arpón en aquellos que no lo precisaron y los que sí lo hicieron (tanto en el servicio de ecografía ginecológica como de radiología hospitalaria).

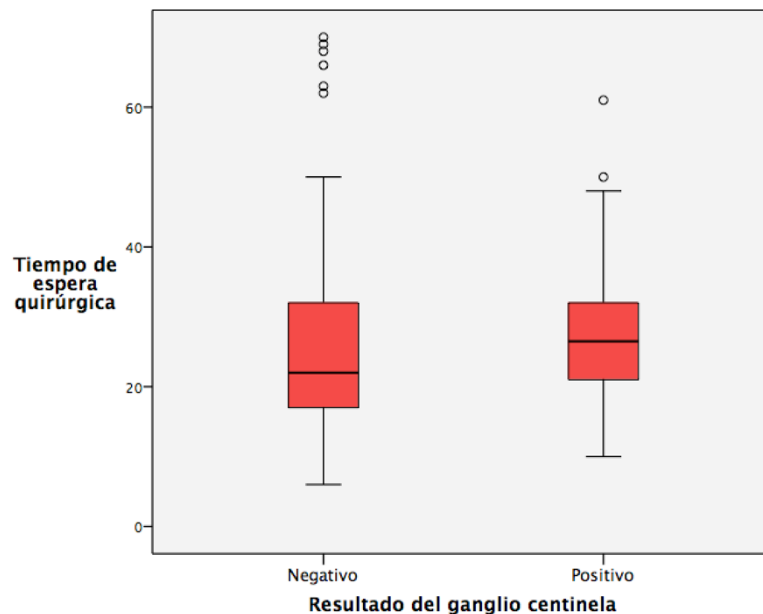
		Uso de arpón		Total
		No	Sí	
Ampliación de márgenes	No	102	132	234
		39,4%	51,0%	90,3%
	Sí	7	18	25
		2,7%	6,9%	9,7%
Total		109	150	259
		42,1%	57,9%	100,0%

Tabla 38. Análisis del valor de Chi-Cuadrado para arpón/ampliación de márgenes.

### 33- Análisis de la relación entre el tiempo de espera quirúrgico, el resultado del análisis del ganglio centinela y de la posible relación de la necesidad de realizar linfadenectomía axilar.

Se analiza la relación entre los días de espera para aquellos casos en los que el resultado fue negativo y aquellos en los que el resultado fue positivo (células sueltas, micrometástasis y macrometástasis). No se objetivaron diferencias significativas asumiendo igualdad de varianzas ( $p= 0,194$ ) y se puede evidenciar en los gráficos de representación de análisis de esta relación que existe un solapamiento de la mediana de días para cada grupo de análisis; por lo que afirmar que en la muestra a

mayor demora quirúrgica existe mayor probabilidad de afectación axilar no sería cierto.



*Figura 51. Valoración del resultado del ganglio centinela en relación al tiempo de espera quirúrgica.*

De la misma manera se analiza si existe relación entre el tiempo de espera quirúrgico y la final necesidad de realizar una linfadenectomía axilar sin poder llegar a objetivarse esta relación de manera significativa ( $p=0,8$ ). Se puede afirmar con los datos estudiados que por cada 10 días de aumento de lista de espera quirúrgica en la muestra se multiplica por 1,008 la posibilidad de que la paciente requiera la realización de una linfadenectomía axilar.

Linfadenectomía Axilar		N	Media	Desviación típica
Tiempo de espera quirúrgica	Sí	37	41,9	48,2
	No	196	40,1	46,6

*Tabla 39. Distribución de los días de espera quirúrgico y de la necesidad de precisar una linfadenectomía axilar.*

	B	Sig.	Exp(B)	I.C. 95% para EXP(B)	
				Inferior	Superior
Tiempo de espera	,008	,829	1,008	,937	1,084
Constante	-1,700	,000	,183		

*Tabla 40. Análisis del riesgo de precisar linfadenectomía axilar.*

### **34- Impacto económico del uso de la Vía Clínica para el cáncer de mama en régimen de CMA**

Se ha obtenido información acerca de los gastos de los servicios por parte de la Dirección Económica del Área Integrada de Guadalajara para los años que abarca el estudio ( 5 años en total, desde 2013 hasta 2017 ambos incluidos) y se ha utilizado como grupo de comparación un periodo de tiempo similar, de 5 años, inmediatamente previos a la implantación de la vía clínica del cáncer de mama en CMA.

En el centro, la información respecto al gasto económico generado se clasifica según los GRD (Grupos Relacionados con el Diagnóstico) establecidos por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social siendo los que atañen al estudio los clasificados con el código 259 (Mastectomía subtotal por neoplasia maligna con comorbilidades) y 260 (Mastectomía subtotal por neoplasia maligna sin comorbilidades). Los datos económicos obtenidos se visualizan en las tablas siguientes.

SERVICIO DE GESTIÓN ECONÓMICA  
(GESTIÓN DE COSTES CLÍNICOS)

# INDICADORES DE ACTIVIDAD CLÍNICA DE HOSPITALIZACIÓN POR GFH y GRDs seleccionados

(Clasificación GRD: hasta 2015 agrupados a partir de codificación CIE9; desde 2016 nuevos APR-GRDs codificados con CIE10)

GFH Homologado: GINH-GINECOLOGIA HOSPITALIZACION

AÑO	GRD	Altas	Estancia Media	Coste Total Procesos	Coste Proceso
<b>2008</b>		<b>48</b>	<b>6,13</b>	<b>147.797,06</b>	<b>3.079,11</b>
	259 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA CON CC	5	8	19.984,04	3.996,81
	260 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA SIN CC	43	5,91	127.813,02	2.972,40
<b>2009</b>		<b>67</b>	<b>3,85</b>	<b>229.160,72</b>	<b>3.420,31</b>
	259 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA CON CC	16	4,38	67.989,74	4.249,36
	260 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA SIN CC	51	3,69	161.170,98	3.160,22
<b>2010</b>		<b>39</b>	<b>4,28</b>	<b>129.171,72</b>	<b>3.312,10</b>
	259 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA CON CC	12	6,92	47.892,78	3.991,06
	260 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA SIN CC	27	3,11	81.278,95	3.010,33
<b>2011</b>		<b>77</b>	<b>3,77</b>	<b>296.490,46</b>	<b>3.850,53</b>
	259 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA CON CC	20	5,25	94.134,02	4.706,70
	260 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA SIN CC	57	3,25	202.356,43	3.550,11
<b>2012</b>		<b>42</b>	<b>3,26</b>	<b>138.024,63</b>	<b>3.286,30</b>
	259 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA CON CC	13	4,23	50.748,06	3.903,70
	260 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA SIN CC	29	2,83	87.276,57	3.009,54
<b>2013</b>		<b>27</b>	<b>4,04</b>	<b>90.441,91</b>	<b>3.349,70</b>
	259 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA CON CC	14	4,43	52.708,83	3.764,92
	260 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA SIN CC	13	3,62	37.733,08	2.902,54
<b>2014</b>		<b>11</b>	<b>3,18</b>	<b>33.129,72</b>	<b>3.011,79</b>
	259 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA CON CC	5	3	17.209,04	3.441,81
	260 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA SIN CC	6	3,33	15.920,68	2.653,45
<b>2015</b>		<b>19</b>	<b>3,05</b>	<b>61.617,33</b>	<b>3.243,02</b>
	259 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA CON CC	13	3,38	45.446,51	3.495,89
	260 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA SIN CC	6	2,33	16.170,82	2.695,14
<b>2016</b>		<b>26</b>	<b>2,69</b>	<b>111.305,16</b>	<b>4.280,97</b>
	363-1 - PROCEDIMIENTOS SOBRE MAMA EXCEPTO MASTECTOMÍA-S1	24	2,54	97.343,00	4.055,96
	363-2 - PROCEDIMIENTOS SOBRE MAMA EXCEPTO MASTECTOMÍA-S2	2	4,5	13.962,16	6.981,08
<b>2017</b>		<b>30</b>	<b>2,6</b>	<b>112.381,02</b>	<b>3.746,03</b>
	363-1 - PROCEDIMIENTOS SOBRE MAMA EXCEPTO MASTECTOMÍA-S1	27	2,19	94.339,25	3.494,05
	363-2 - PROCEDIMIENTOS SOBRE MAMA EXCEPTO MASTECTOMÍA-S2	3	6,33	18.041,77	6.013,92
<b>TOTAL</b>		<b>386</b>	<b>3,88</b>	<b>1.349.519,74</b>	<b>3.496,17</b>

Tabla 41. Valoración del gasto en el ámbito de hospitalización para cáncer de mama.

SERVICIO DE GESTIÓN ECONÓMICA  
(GESTIÓN DE COSTES CLÍNICOS)

### INDICADORES DE ACTIVIDAD CLÍNICA AMBULATORIA POR GFH Y PROCESO -GRDs seleccionados-

(Clasificación GRD: hasta 2015 agrupados a partir de codificación CIE9; desde 2016 nuevos APR-GRDs codificados con CIE10)

GFH: GINA - GINECOLOGIA AMBULATORIA				
AÑO	GRD	Procesos	Coste Total Procesos	Coste Proceso
<b>2008</b>		<b>4</b>	<b>3.859,55</b>	<b>964,89</b>
	260 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA SIN CC	3	2.665,04	888,35
	259 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA CON CC	1	1.194,51	1.194,51
<b>2009</b>		<b>4</b>	<b>3.613,01</b>	<b>903,25</b>
	260 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA SIN CC	4	3.613,01	903,25
<b>2011</b>		<b>5</b>	<b>3.501,19</b>	<b>700,24</b>
	260 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA SIN CC	5	3.501,19	700,24
<b>2012</b>		<b>4</b>	<b>3.430,83</b>	<b>857,71</b>
	260 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA SIN CC	4	3.430,83	857,71
<b>2013</b>		<b>52</b>	<b>44.571,65</b>	<b>857,15</b>
	260 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA SIN CC	41	33.064,91	806,46
	259 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA CON CC	11	11.506,75	1.046,07
<b>2014</b>		<b>48</b>	<b>38.747,67</b>	<b>807,24</b>
	260 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA SIN CC	36	27.051,45	751,43
	259 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA CON CC	12	11.696,22	974,69
<b>2015</b>		<b>63</b>	<b>61.014,33</b>	<b>968,48</b>
	260 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA SIN CC	44	39.108,86	888,84
	259 - MASTECTOMIA SUBTOTAL POR NEOPLASIA MALIGNA CON CC	19	21.905,47	1.152,92
<b>2016</b>		<b>136</b>	<b>71.136,94</b>	<b>523,07</b>
	363-1 - PROCEDIMIENTOS SOBRE MAMA EXCEPTO MASTECTOMÍA-S1	136	71.136,94	523,07
<b>2017</b>		<b>84</b>	<b>100.795,31</b>	<b>1.199,94</b>
	363-1 - PROCEDIMIENTOS SOBRE MAMA EXCEPTO MASTECTOMÍA-S1	81	94.754,89	1.169,81
	363-2 - PROCEDIMIENTOS SOBRE MAMA EXCEPTO MASTECTOMÍA-S2	3	6.040,42	2.013,47
<b>TOTAL</b>		<b>400</b>	<b>330.670,49</b>	<b>826,68</b>

Tabla 42. Valoración del gasto en el ámbito de CMA para cáncer de mama.

Realizando un análisis comparativo estadístico se objetiva que en coste por paciente es de 1819 euros menor en el periodo 2013-2017 con respecto al periodo 2008-2012 (IC95% 1168-1970 € ;p<0,001).

		N	Media	Desviación típ.
Coste total	2013-2017	506	1476,6	1219,4
	2008-2012	294	3295,6	664,6

*Tabla 43. Representación del gasto de los procesos previo y posterior a la implementación de la vía clínica para el cáncer de mama en CMA.*

		Diferencia de medias	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
			Inferior	Superior
Coste total	Se han asumido varianzas iguales	-1819,0	-1970,2	-1667,9
	No se han asumido varianzas iguales	-1819,0	-1949,9	-1688,2

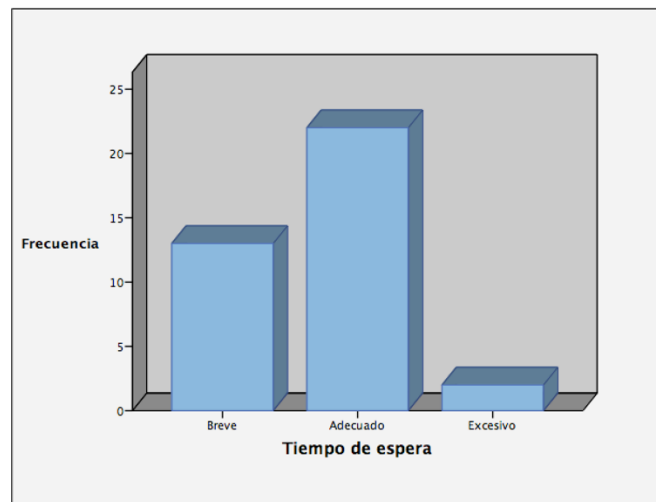
*Tabla 44. Análisis del gasto económico para la vía clínica del cáncer de mama en CMA.*

### **35- Encuesta de satisfacción de utilización de la vía clínica del cáncer de mama en régimen de Cirugía Mayor Ambulatoria.**

En los datos analizados de manera descriptiva se obtuvieron 28 encuestas de las 262 pacientes incluidas, lo que supone un gran sesgo para el análisis de los datos arrojados de los casos recogidos. El principal problema que hubo en la recogida de esta parte de los datos consiste principalmente en el carácter retrospectivo del trabajo que limitó el acceso a esta información ya que al ser encuestas físicas las que la paciente entregaba en la consulta de resultados tras cirugía en múltiples ocasiones no las aportaban.

Una de las principales cuestiones que preocupan a la paciente diagnosticada de

cáncer de mama es el momento de la intervención quirúrgica, produciendo cuadros de ansiedad en casos de demoras importantes. De las pacientes de las que se obtuvo estas encuestas consideraron haber percibido este intervalo de tiempo entre breve (35,1%) y adecuado (59,45%).



*Figura 52. Tiempo de espera desde el diagnóstico y la cirugía.*

En el aspecto referido al ámbito de consultas pertenecientes al circuito la percepción reflejada muestra un trato entre bueno y muy bueno (35,7% y 64,3% respectivamente), datos similares con respecto a la percepción de la información recibida.

De las 9 pacientes que sufrieron un retraso del tratamiento, se les informó del motivo de este y 8 de ellas percibieron esa información como adecuada mientras que la otra paciente afectada no percibió como satisfactorio el trato recibido.

La unidad de CMA resultó muy bien valorada, con percepción entre buena y muy buena en los ámbitos de instalaciones, satisfacción general y deseo de uso de la CMA en caso de nueva intervención menor.

La recuperación fue satisfactoria, ya que la mayoría de las pacientes (más del 80%), no presentaba complicación al alta. El trato en la consulta de especializada y de atención primaria fue también en este caso bueno o muy bueno.

Se ha de mencionar que existen 2 casos (aquellos que constan como 19 y 17 ganglios centinelas enviados) que aparecen codificados como CMA en los datos provenientes del centro y que por este motivo se habrían incluido en la muestra. Estos casos tenían afectación axilar positiva de inicio y por lo tanto les fue practicada una linfadenectomía axilar directa (los dos casos que están sin definir).

Por esta misma razón se describe que la totalidad de ingresos en CMA por la realización de linfadenectomía axilar sea de 37 pacientes mientras que solo constan 35 linfadenectomías axilares realizadas. Se debe a que las 2 que faltan están erróneamente codificadas y subieron a planta de manera directa, sin pasar por CMA y por lo tanto sin cursar ingreso desde este servicio al ámbito de hospitalización por este motivo.



## **5.- DISCUSIÓN**

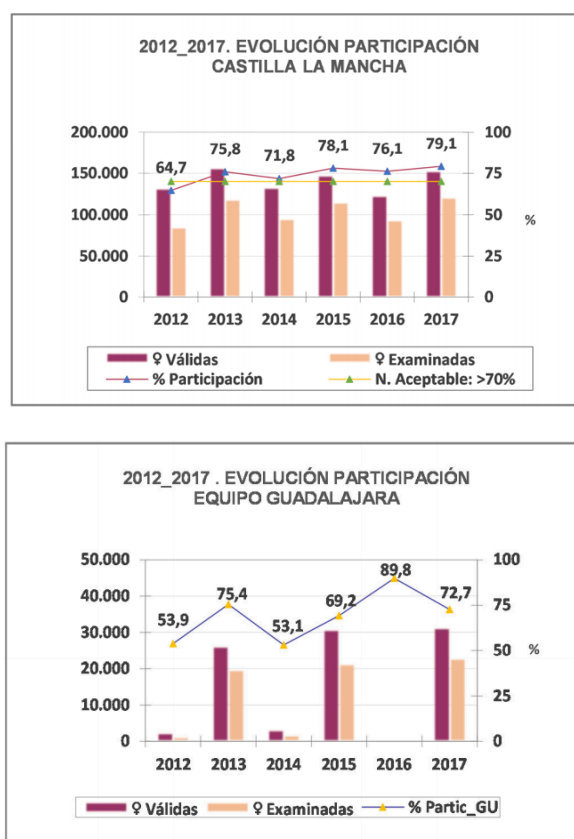
La implementación de la Vía Clínica del cáncer de mama en régimen de CMA se realizó a partir de marzo de 2013. Este periodo de tiempo desde entonces, ha permitido valorar la evolución en la práctica clínica de este tipo de intervenciones y analizar si ha existido mejoría en la asistencia a las pacientes atendidas. De la misma manera hemos querido evaluar la posible existencia de consecuencias significativas para la paciente derivadas de las diferentes modalidades de intervención sobre el total de las pacientes.

### **1. Edad de aparición, año del diagnóstico y motivo de consulta por periodo de tiempo del estudio.**

La variable edad en la muestra que nos ocupa está concebida como una variable generada a partir del cálculo de la fecha de nacimiento y la fecha del diagnóstico de malignidad. Se trata de una variable cuantitativa continua que al ser analizada en cuestión de distribución de los valores de la muestra en torno a medidas de centralización y dispersión muestra una asimetría (valor para asimetría de 0,4) con una media calculada de 55,9 y un valor para la mediana de 54,1. El 50% de los casos de la muestra se encuentran entre las edades comprendidas entre los 47,8 y los 64,2 años. Estos datos se acercan a las publicaciones que abordan el tema de cáncer de mama en la población española como los de Usandizaga y cols. donde se estima una media de mayor incidencia de aparición de cáncer de mama entre los 45 y los 55 años <sup>11</sup>. Otras fuentes de la literatura estiman la máxima incidencia para el cáncer de mama entre los 50 y los 70 años <sup>162</sup>, datos que se asemejan más a los recogidos en los casos.

La mayor concentración de los casos en estas franjas de edad puede llegar a justificarse por los programas de cribado de la Comunidad Autónoma de Castilla la Mancha. En concreto en la provincia de Guadalajara, según los Indicadores de Actividad de 2017 y los Indicadores de Impacto de 2016 de los Programas de Detección Precoz del Cáncer de Mama, la participación de las pacientes candidatas al cribado poblacional en su mayoría realizaron el mismo <sup>163</sup>. En la provincia de

Guadalajara el cribado bienal establecido en el momento de la creación del Programa de Detección Precoz del Cáncer de Mama en Castilla la Mancha incluye a mujeres entre 45 y 70 años y se realiza en los años impares, por lo que los datos recogidos en los casos de la muestra del estudio reflejan la dinámica de funcionamiento de este programa. Se objetiva un aumento valorable en el número de casos de cáncer de mama diagnosticados en los años correspondientes a 2013, 2015 y 2017 con respecto a los años 2014 y 2016. Así mismo, se evidencia en los datos aportados al analizar la muestra que el principal motivo de consulta en esos mismos años fue el propio cribado poblacional en el que la paciente acude y recibe los resultados de alarma para seguir el estudio mamario en el ámbito hospitalario.



*Figura 53. Participación en Cribado para cáncer de mama en Castilla la Mancha y en la provincia de Guadalajara (Fuente: Índices Actividad Castilla la Mancha 2017).*

Respecto a los principales motivos de consulta que dieron lugar al diagnóstico en los casos recogidos se encuentra representado en un valor similar la sintomatología

mamaria y el cribado poblacional. Dicho modo de aparición de la patología mamaria (la sintomatología en sus diferentes presentaciones) en la muestra estudiada, es superponible a las descritas en la literatura como son una masa dura, sólida, mal definida y en ocasiones que deforma otros planos tisulares <sup>164 165</sup>.

En los casos correspondientes al rango fuera del periodo de cribado, la sintomatología mamaria es la manera de aparición más común por la que las pacientes consultan. Al igual que en el presente estudio, como es de esperar por el modo de aparición de los cánceres de mama en estas pacientes, hay publicaciones que recogen series parecidas a la que nos ocupa. En concreto series de más de 600 pacientes de trabajos de los años 90 señalan este tipo de presentación concretamente en población por debajo de los 40 años <sup>166</sup>. Teniendo en cuenta poblaciones completas sin excluir aquellas edades incluidas en el cribado con series mayores (n= 2316) publicadas más recientemente en referencias de epidemiología oncológica. En este caso la mayoría de las pacientes descritas (el 83% de ellas) presentaban una masa mamaria al diagnóstico seguido de alteraciones del pezón y mastodinia. Estos datos son superponibles a los recogidos en la muestra y reflejan la tendencia global de aparición de la patología mamaria maligna <sup>167</sup>.

## **2. Mama afecta y localización de la lesión.**

De la misma manera que en los resultados previos, la muestra del estudio mostró una incidencia de aparición de cáncer de mama ligeramente superior en la mama izquierda concordante con la evidencia de la que disponemos en la actualidad como la series de casos descritos en tratados y en múltiples referencias de la literatura <sup>116</sup>. La localización de la lesión, según arrojan los datos del análisis de los casos de la muestra, prevalece en el CSE, la UCS y la UCE. La mayoría de estos diagnósticos de localización fueron mediante la exploración clínica realizada por algún facultativo por lo que la variabilidad interobservador se encuentra presente. Se puede observar como tanto la segunda como la tercera localización en frecuencia son contiguas anatómicamente con la primera localización, el cuadrante superoexterno, por lo que puede que ciertos profesionales tiendan a localizar en UCS y en UCE lo que otro

profesional enmarcaría dentro de CSE siendo este último el realmente prevalente en los casos. Esta localización es también la más reconocida en los trabajos de investigación presentes en la actualidad, pero se desconoce si existe algún motivo subyacente que justifique esta predisposición <sup>168</sup>.

La variabilidad interobservador es algo presente de manera constante en las consultas de patología mamaria. De hecho en los datos, seguido por el primer lugar que lo representa el CSE, se encuentra una gran variación en la prevalencia de la localización mamaria del resto de tumoraciones. Esta variabilidad puede afectar no solo a la localización de la lesión sino a la estadificación clínica al diagnóstico (cT) como se hace referencia en varios trabajos de la literatura <sup>169</sup>.

### **3. Expresión tumoral de citoqueratina 19 y realización de análisis del ganglio centinela mediante técnica OSNA.**

Los resultados arrojados tras el análisis de la muestra reflejan que la mayoría de los casos de cáncer de mama sí que presentan expresión suficiente de CK19 para la realización de la técnica OSNA, mientras que un muy pequeño número no sobrepasaba el punto de corte de consenso y no fue posible la realización de esta técnica en ellos. Del total de 40 casos en los que no se ha podido realizar la técnica de BSGC mediante OSNA se encuentran los 25 casos correspondientes a la ampliación de márgenes (donde la técnica de BSGC se realizó en la primera cirugía) y otros 15 casos correspondientes a histologías de CDIS en los que, por protocolo del servicio donde se ha realizado la recogida de datos de la muestra, no se realizaba esta técnica hasta meses después del comienzo de la implementación de la Vía Clínica para el cáncer de mama en régimen de CMA.

Al igual que en los trabajos de García-Peláez y Verdú <sup>170</sup> la mayoría de los cánceres de mama de la muestra presentan una expresión de CK19 superior al 30%, y fue posible la realización de la técnica de análisis ganglionar axilar selectivo <sup>171</sup>. Como diferencia a otros trabajos publicados en la literatura, como los de Uawisetwathana y cols. <sup>172</sup>, no existe en la población estudiada diferencias reales significativas en la

expresión de CK19 entre los distintos tipos inmunohistoquímicos, mientras que en sus grupos se podían objetivar diferencias en relación al grupo molecular de clasificación, en concreto a aquellos tumores con mayor expresión de receptores estrogénicos donde la expresividad de CK19 es mayor. Estos datos pueden ser debidos a los criterios de inclusión de la muestra a estudio, pues aquellos tumores que pudieron ser intervenidos en régimen de Cirugía Mayor Ambulatoria son aquellos con un tamaño que permite la cirugía conservadora de mama y sin afectación axilar clínica al diagnóstico.

#### **4. Clasificación molecular de las lesiones y su relación con la aparición de afectación axilar.**

En cuanto a la distribución dentro de la muestra de las histologías correspondientes al inmunofenotipo no se objetivan grandes diferencias con respecto a los mismos en lo que respecta a los grupos de tipo Luminal A y Luminal B Her2 negativo, alrededor del 33% cada uno. Al igual que en la literatura, la disposición de los diferentes grupos moleculares en la muestra del estudio es mayoritaria para los grupos luminales (hasta un 60% en la bibliografía) y algo menor para los HER 2 puros y los triples negativos (20% aproximadamente cada uno en la literatura) <sup>173</sup>. De la misma manera que lo descrito en estudios previos aquellos tumores con receptores de estrógenos negativos son aquellos que presentan un comportamiento más agresivo y que presentan tamaños mayores en el momento del diagnóstico <sup>150</sup>.

Por otro lado, la raza se encuentra relacionada en varios trabajos con el tipo de perfil moleculares que expresan los tumores de mama. En concreto se establece una relación entre las pacientes de raza afroamericana y los cánceres de mama con receptores hormonales negativos, que tienen una estadificación mayor y un pronóstico más desfavorable <sup>174</sup>. En el caso del estudio, esta variante no ha sido contemplada en la recogida de datos de los casos incluidos en la muestra, pero se puede afirmar por la experiencia en el centro en el que se desarrolla el estudio que la población afroamericana es una proporción anecdótica en el total de la muestra incluida.

Al igual que en la práctica clínica habitual en todos los centros, en los casos de la muestra se utilizaron los cuatro tipos moleculares para clasificar los diferentes tumores de mama. En ocasiones existen disparidades entre centros en los que el valor del índice de proliferación clasifica el tumor en uno u otro subgrupo a partir de un punto de corte, que es diferente entre algunos grupos de trabajo <sup>175</sup>. En la mayoría de los centros se trabaja con un punto de corte del 20%, como es el caso del presente estudio, pero existen algunos de ellos que mantienen el punto de corte anterior del 14%. En la muestra no se encuentra recogido este ítem, que hubiera mostrado una variabilidad muy amplia en rango en lo que a índice de proliferación se refiere. Es cierto que se han realizado trabajos para establecer la variación del pronóstico de la paciente en función del nivel de expresión de Ki-67 tumoral, estableciéndose que a mayor nivel de expresión el pronóstico se vuelve más desfavorable <sup>176</sup>. Por el momento, consensos como el de St.Gallen del año 2017 establecen que el valor de Ki-67 es útil para determinar el subtipo Luminal A o Luminal B de la tumoración basándose en un punto de corte, y estableciendo el pronóstico en función del tipo molecular correspondiente, no del valor neto de Ki-67 <sup>97</sup>. En la literatura llegamos a encontrar publicaciones que encuentran relación entre el valor de Ki-67 y la afectación ganglionar <sup>177</sup>.

Publicaciones e investigaciones más recientes abogan por el uso de un panel multigen para establecer el subtipo molecular. Por otro lado, una minoría de lo publicado en la actualidad pero muy prometedor apuesta por la evaluación de los TILs (linfocitos infiltrantes tumorales) como un aspecto muy relevante para la tipificación molecular, aspecto aun en desarrollo <sup>178</sup>.

Por lo tanto, el análisis realizado en el estudio clasifica las tumoraciones por subtipo histológico como marcadores del pronóstico individual de cada paciente, que es un modo de trabajo aceptado y contemplado en los consensos internacionales actuales.

En la muestra además se ha intentado valorar la existencia de relación entre algún subtipo molecular y la tendencia a la mayor afectación axilar. Esta asociación no ha sido significativa al igual que estudios de importante relevancia como los de Heilman y cols. <sup>179</sup> y Postaci y cols. <sup>180</sup> en los que no se halló relación entre los RE, RP y HER2 analizados en conjunto y por separado <sup>181</sup>.

## **5. Estadificación clínica tumoral al diagnóstico y estadificación patológica tras la intervención. Relación con la edad de presentación.**

La clasificación clínica tumoral al diagnóstico (cT en la clasificación TNM) de la muestra recogida, en comparación con la clasificación definitiva en pieza quirúrgica (pT) según distribuciones de ambas variables, muestran una sobrestimación del tamaño tumoral en el momento del diagnóstico clínico con respecto a lo hallado en la pieza quirúrgica definitiva <sup>182</sup>. Se asume que la exploración clínica facultativa de patología de la mama tiene una correlación muy aproximada con los hallazgos patológicos definitivos en las piezas quirúrgicas, como se objetiva en series de pacientes descritas con características del estudio similares al presente como son los trabajos de Cortadellas y cols. <sup>183 184</sup>. Esta sobreestimación del tamaño tumoral en la clasificación clínica habitual se hace visible a la observación de los porcentajes de distribución de la muestra, donde se clasificaron como estadio cT2 (tumor mayor de 2 cm pero menor de 5 cm) a un 51% de las pacientes incluidas que resultaron corresponder a un 16,8% de las clasificaciones patológicas definitivas según la TNM en pieza quirúrgica.

La estadificación clínica inicial se realiza o bien por exploración clínica mamaria realizada por un facultativo (pudiendo ser la misma subjetiva y con gran variabilidad interobservador), o bien por técnicas de imagen que aportan información sobre el tamaño tumoral. Este último cuenta a su vez con parte de la interpretación subjetiva porque, aunque existan directrices de la Sociedad Española de Radiología para la medición de los mismos de manera sistemática, no deja de ser el factor humano el que asigna el valor definitivo <sup>49</sup>. Se debe tener en cuenta además que en el caso de ser mamografía la técnica diagnóstica utilizada las exploraciones se realizan sobre una mama en condiciones no normales pudiendo ser sobreestimado el tamaño tumoral inicial <sup>166</sup>.

Pese a esta evidente sobrestimación del tamaño tumoral al diagnóstico el análisis de la muestra revela la existencia de una significación estadística y se asume una

dependencia presente entre los hallazgos clínicos al diagnóstico y los obtenidos definitivos en la clasificación patológica.

Durante el análisis de los datos recogidos se objetivó la presencia de un solo caso de estadificación como cT3, por lo que se excluyó este mismo del análisis comparativo de los datos para poder obtener grupos comparables para trabajar.

En el manejo de los casos de la muestra en el estudio cabe destacar que se encontraron tumores recogidos y clasificados como microcalcificaciones al diagnóstico (sobretudo aquellos correspondientes al cribado poblacional). Éstos, al no tratarse de un estadio clínico TNM como tal, fueron excluidos del análisis.

Cabe destacar especialmente aquellos casos de la muestra que han tenido tratamiento neoadyuvante. Los mismos resultan en sobrediagnosticados en el momento de la primera consulta (cT). El propio objetivo de este tratamiento previo a la cirugía que es, a parte de mejorar los resultados de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, reducir el tamaño tumoral inicial para convertir tumores inoperables o candidatos a mastectomía por la relación mama tumor en tumores abordables mediante cirugía conservadora <sup>185</sup>.

Los que aparecen clasificados como T0 en este apartado se pueden explicar como exéresis total del tumor con la BAG para el diagnóstico. Esta situación se produce en algunos casos donde o bien el nódulo sospechoso a biopsiar es muy pequeño, que es lo menos frecuente, o lo biopsiado es un área de microcalcificaciones de escasa superficie que puede ser abarcado en su totalidad por la biopsia. En casi todos los casos, aunque la imagen sospechosa haya desaparecido tras la biopsia, si los resultados de la misma informan de un carcinoma, una lesión premaligna, una situación de aumento del riesgo, o existe una discordancia entre la imagen y el resultado anatomopatológico se realizará una cirugía conservadora sobre el lecho de la biopsia para una caracterización definitiva de la lesión <sup>55</sup>.

Por otro lado el objetivo de analizar la relación entre la cT y la edad de las pacientes al diagnóstico era objetivar si en edades extremas (aquellas por encima o por debajo del punto de corte que incluye las mujeres en cribado poblacional en ese medio; es decir, aquellas entre 45 y 70 años) se diagnosticaba la lesión tumoral en un estadio



más avanzado (T2) al no estar en el programa de cribado de mamografía bienal. El análisis se realizó con exclusión de las pacientes entre 45 y 70 años, que si se encontrasen incluidas en los programas de cribado. A la vista de los datos arrojados por el análisis de los casos del estudio, las pacientes que al diagnóstico presentaban un estadio cT superior (cT2 en relación a cT1) esta afirmación no tendría lugar, pues las pacientes cT2 presentaron una distribución más favorable en cuanto a número total de casos (19 de casos cT2 frente a 29 casos cT1) aunque la media de edad para éstas, las pacientes cT2, fue menor que las pacientes cT1.

Este aspecto de la presentación del cáncer de mama en función de la edad es un punto que genera gran preocupación entre las pacientes usuarias del sistema. Aquellas fuera del rango de cribado en ocasiones manifiestan ansiedad ante hallazgos mamarios de bajo riesgo o de baja probabilidad de malignidad e incluso comienzan las consultas periódicas de manera demasiado precoz. Es cierto que en varias ocasiones a lo largo de la historia del cribado de cáncer de mama se ha estudiado a las pacientes fuera de rango, sobre todo a aquellas por debajo del mismo. Series de casos de más de 500 pacientes infieren que en estas pacientes el diagnóstico se realiza en su mayoría por sintomatología mamaria de aparición durante la autoexploración y que no existe retraso en el diagnóstico y la atención no afectando por lo tanto en los resultados globales<sup>186</sup>. Los casos del actual estudio con las mismas características reflejan este comportamiento de manera similar al no salirse de la tendencia de estadificación y complicaciones quirúrgicas aunque su edad sea inferior al punto de corte de cribado poblacional.

## **6. Estadificación clínica tumoral al diagnóstico y su relación con el tipo tumoral de cáncer, y con la estadificación tumoral definitiva.**

Como ya se refirió en la descripción de los resultados, se optó por la agrupación de los casos de la muestra, en lo que a tipo tumoral se refiere, en dos grupos: el grupo de los carcinomas infiltrantes y el grupo de los carcinomas in situ, para realizar su análisis comparativo. El objetivo de hacer un análisis de establecimiento de relación entre este tipo tumoral y la estadificación clínica al diagnóstico es el de valorar si en algún punto significativo existe una relación directa entre la histología del tumor y el tamaño de presentación de la tumoración al diagnóstico. En el análisis realizado se infiere en la muestra la existencia de esta relación, en la que se ha obtenido un valor de  $p < 0,001$ . Por consiguiente podemos afirmar con los datos obtenidos tras el análisis de la muestra que en los casos sí que existe una correlación entre la histología infiltrante o in situ del tumor y el tamaño que el mismo presenta en el momento del diagnóstico. Así, en la población estudiada, presentar un estadio T1 o T2 al diagnóstico aumenta el riesgo de padecer un carcinoma infiltrante en 19,8 veces frente a la posibilidad de presentar un carcinoma in situ. El intervalo de confianza para esta afirmación es muy amplio (IC al 95% (7,5-52,3)).

Estas afirmaciones se encuentran descritas en numerosos trabajos dependientes de centros como el Hospital Universitario de La Paz por el grupo de Martínez – Aparicio y cols.<sup>187</sup>. En el mismo se establece un tamaño tumoral para el CDIS de media de 15,3 mm con un amplio rango entre 1,5 y 50 mm.

La estadificación TNM aplicada en todos los casos de la muestra es de indudable necesidad para agrupar a los mismos en grupos pronósticos y de probabilidad de respuesta al tratamiento<sup>188</sup>. Se acepta esta clasificación en grupos para los tumores no metastáticos en estadio precoz (clasificación I, IIA y algunos casos del grupo IIB; en concreto aquellos T2N1) y estadio tardío (clasificación IIB que sean T3 N0 y IIIA y IIIB).

## **7. Valoración de la afectación axilar intraoperatoria con técnica OSNA. Relación con la estadificación clínica al diagnóstico (cT), estadificación axilar definitiva tras cirugía y la administración de tratamiento neoadyuvante.**

La presencia de copias de citoqueratina 19 en el análisis del ganglio centinela intraoperatorio fue negativa para el 51,1% de los casos incluidos y positiva en diferentes valores de representación para la afectación axilar positiva (células sueltas, micrometástasis, macrometástasis). Los datos que aporta la literatura con respecto a este tipo de distribución de afectación de los ganglios axilares es similar en series de casos comparables, en los que la afectación axilar fue negativa en tasas superiores al 70% <sup>117</sup>, indicando que los datos de la muestra son claramente inferiores a la referencia. Esta diferencia se atribuye a la distinta clasificación de afectación axilar que se puede utilizar en los diferentes centros. De esta manera, en la serie la afectación axilar negativa hace referencia a casos en los que el número de copias de citoqueratina 19 es negativo, mientras que en otras series podría hacer referencia a niveles de afectación por debajo de un punto de corte definido previamente <sup>112</sup>.

Esperando poder encontrar una relación que pruebe la hipótesis de que a mayor tamaño tumoral al diagnóstico (cT) aumenta significativamente la probabilidad de encontrar afectación de los ganglios axilares, los análisis realizados mediante la valoración Chi-cuadrado muestran una relación no significativa para dicha hipótesis. En la tabla de distribuciones, se comprueba una tendencia a la mayor afectación axilar a expensas de las macrometástasis en los casos de cT2 (26,5%) en comparación con los casos cT1 (20,8%). Aunque subjetivamente el cirujano sí tenga la impresión de que esta relación existe y es claramente evidenciable los datos de la muestra estudiada, no se revelan como tal al no encontrar una relación estadísticamente significativa. En la literatura series de casos presentadas recientemente sí indican la significación estadística de esta hipótesis que demuestra la independencia del tamaño tumoral al diagnóstico, así como los márgenes del tumor y el índice de proliferación Ki 67%, como factores predictivos de la afectación axilar <sup>189 190 191</sup>.

El hecho de que la serie de casos que aborda este trabajo no demuestre esta independencia puede depender de factores tales como el tamaño muestral (N= 527 casos en el trabajo de Zhang con respecto a N=262 en la muestra).

Con respecto a la técnica de ganglio centinela llevada a cabo se objetiva en los datos presentados en el apartado de resultados que existe un caso en el que consta como 0 el número de ganglios enviados. Esto se debe a que en esta paciente no migró ninguno de los 2 marcadores (ni el azul de metileno ni el Tecnecio-99) por lo que se procedió a la realización de linfadenectomía axilar.

En otro punto del análisis de los datos valoramos el hecho de que la paciente haya recibido tratamiento neoadyuvante y su posible relación con el resultado del análisis del ganglio centinela mediante técnica OSNA. Aunque los resultados a la luz no representan valor estadísticamente significativo ( $p=0,47$ ) si que se objetiva una tendencia a la disminución del riesgo de aparición de afectación axilar en aquellas pacientes que recibieron tratamiento adyuvante con quimioterapia.

El hecho de haber recibido este tratamiento previo a la cirugía se ha descrito en diversos trabajos como los de Van del Heiden-Van der Loo y cols. que con grupos de más de mil pacientes establecen la misma relación que en la muestra pero alcanzando una significación estadística relevante. La diferencia entre los estudios puede deberse por tanto al número de pacientes incluidos a estudio. Además de estas aseveraciones se evidencia en estas pacientes un aumento de la tasa de no detección del ganglio centinela<sup>192 193</sup>.

## **8. Colocación de arpón previo a cirugía y necesidad de la realización de ampliación de márgenes.**

De los resultados arrojados por el trabajo expuesto anteriormente la mayoría de las lesiones intervenidas requirieron la colocación de arpón prequirúrgico para la localización de la tumoración a extirpar.

Este tipo de cirugía implica que el cirujano no pueda evaluar bien en todos los casos que la zona de la mama que está resecando sea completa y que la lesión diagnosticada en un primer momento haya sido extirpada con la seguridad que requiere con respecto a los márgenes quirúrgicos.

En múltiples ocasiones la sensación subjetiva de los clínicos es aquella que evidencia la necesidad de segundas cirugías para ampliar márgenes quirúrgicos especialmente en aquellas pacientes en las que la primera cirugía fue guiada con arpón. Por este mismo motivo se decidió analizar en la muestra esta supuesta relación para ver si existía en la realidad en el centro de realización del proyecto.

Analizado con el test estadístico de Chi-Cuadrado no se evidencia significación estadística para este supuesto, por lo que se podría afirmar que en la muestra estudiada, no existe tal relación entre la necesidad de ampliación de márgenes en segundas cirugías significativamente superior en aquellos casos guiados por arpón en un primer momento.

La colocación de arpón prequirúrgico para la localización de lesiones no palpables es la técnica que se utiliza en el centro. Al igual que en los datos analizados, trabajos prospectivos aleatorizados establecen que la guía por arpón es un método efectivo para la escisión de los tumores mamarios y no demuestra superioridad respecto a los métodos dependientes de técnicas de medicina nuclear en lo que a resultados finales se refiere <sup>194</sup>.

En el momento actual, los datos de diferentes trabajos publicados en JAMA Surgery que aportan en 2017 grupos como el de Langhans y cols. revelan que no existe una tasa de reintervención superior en pacientes intervenidas con cirugía guiada con arpón <sup>195</sup>. Si evidencian un aumento de esta tasa de reintervención en función de la histología del tumor, siendo superior en aquellos casos de CDIS con respecto a aquellos casos de carcinoma invasor. Todos estos datos pudieran corresponder al patrón de presentación que tiene el CDIS siendo este más disperso y peor delimitado.

## **9. Tiempo medio de espera hasta el tratamiento quirúrgico desde el diagnóstico, migración del marcador de localización y necesidad de realización de linfadenectomía axilar.**

Los datos obtenidos de la serie, no muestran una alteración significativa en las tasas de realización de linfadenectomía axilar en función del tiempo de demora de realización de tratamiento quirúrgico primario. Estos resultados se justifican por un tiempo de espera en el centro alrededor de los 24 días, que es muy inferior al periodo de 3-6 meses recogidos en la literatura. Series de casos similares a la que nos ocupa tampoco encuentran diferencias en la tasa de afectación axilar en función de la demora <sup>196</sup>.

La supervivencia libre de enfermedad a 5 años es un aspecto que no contempla este estudio pero que, valorando la situación axilar de los casos, puede relacionarse de manera indirecta con datos recogidos en la base de datos. En la actualidad las adyuvancias disponibles han mejorado notablemente estas tasas de supervivencia pero que de manera global se mantienen desde que los programas de cribado poblacional fueron establecidos. La demora en el tratamiento de las lesiones incipientes de cáncer de mama en los casos del estudio no parece aumentar la posibilidad de presentar afectación axilar y por tanto, la necesidad de realización de linfadenectomía axilar. Sin embargo estudios internacionales recogidos en trabajos publicados en Lancet (hasta 87 estudios con un total de 101.954 pacientes) concluyen que retrasos de entre 3 y 6 meses se asocian con una supervivencia global menor <sup>197</sup>. Cabe mencionar que esta revisión sistemática clasifica los estudios y realiza dos hipótesis: la hipótesis principal en la que afirman que a mayor retraso existe menor supervivencia, y la hipótesis secundaria en la que afirma que la mayor demora se encuentra asociada a estadios superiores de la enfermedad que secundariamente conllevan menores supervivencias. Estas revisiones incluyen demoras tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, al contrario que la muestra que contempla solamente la demora en el tratamiento; sin contemplar la posible demora en el diagnóstico de los casos. Estos datos no fueron contemplados por

resultar imposible la recogida de datos de tiempo de primera aparición de la sintomatología mamaria. Esto es de esta manera debido a un sesgo de información que se encuentra en las historias clínicas del centro ya que cuando las pacientes consultaron por este motivo, no se recoge en la gran mayoría de los casos el tiempo de evolución de los síntomas.

## **10. Tratamiento adyuvante.**

La necesidad o no de recibir tratamiento adyuvante depende de las características combinadas del tumor, el resultado de la cirugía y de la paciente a tratar.

A día de hoy el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama en pocas ocasiones es el único que precisan estas pacientes. El tratamiento actual consiste en un abordaje multidisciplinar en el que las terapias que suceden a la cirugía son complementarias a ésta y mejoran la tasa de recidivas además de mejorar la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años. Éste es el objetivo final de la adyuvancia, el de afianzar los resultados obtenidos con la cirugía primaria y la mejora de las tasas de supervivencia. Se asume que la paciente que comienza adyuvancias se encuentra libre de la enfermedad tras el tratamiento quirúrgico y que recibirá los tratamientos complementarios para mejorar el pronóstico con la mínima posibilidad de aparición de toxicidad y/o efectos secundarios <sup>198</sup>.

En el momento actual según las últimas recomendaciones de 2017 del Consenso Internacional de St.Gallen se tiende a minimizar los aspectos de la adyuvancia tras tratamiento primario con cirugía para disminuir la aparición de efectos secundarios. Sin embargo, como es la práctica habitual en todos los centros incluido en el que tiene lugar el estudio, tras recibir tratamiento con cirugía conservadora al menos la adyuvancia con radioterapia mamaria será necesaria <sup>199</sup>.

Las pacientes que no suelen precisar adyuvancias de ningún tipo son aquellas a las que se haya realizado mastectomía radical modificada o MRM (que no precisarán radioterapia), que el estudio del ganglio centinela haya resultado negativo y que la

clasificación molecular del tumor corresponda un tipo triple negativo que no se beneficia de la hormonoterapia <sup>6</sup>.

A la vista de los datos de la muestra todas las pacientes recibieron tratamiento con adyuvancias (de manera combinada en su mayoría, y seguido en igual proporción por radioterapia aislada u hormonoterapia aislada). Del análisis de la clasificación molecular de los casos la gran mayoría de ellos se encuentran en los histotipos que expresan receptores hormonales positivos. Por este motivo se infiere que, además de la radioterapia por el carácter conservador de la cirugía, recibirán tratamiento con hormonoterapia.

Se explican también estos resultados dado que las pacientes incluidas en la muestra son aquellas que han sido intervenidas en régimen de Cirugía Mayor Ambulatoria y que se excluyen de este régimen aquellas a las que se realiza MRM, razón por la que todas las pacientes del actual estudio recibieron adyuvancias.

## **11. Análisis de la estadificación clínica tumoral al diagnóstico, colocación de drenaje y de la complicación diferida de la cirugía inicial.**

Los datos que hemos obtenido al intentar establecer una posible relación entre el tamaño tumoral y las consecuencias derivadas de la cirugía primaria no arrojan conclusiones que así lo corroboren, no encontrándose significación estadísticamente significativa entre estas dos variables.

La colocación de drenaje es muy prevalente en este tipo de cirugía como es el caso de la muestra. El hecho de tener que tomar esta decisión podría suponer un rechazo por parte del cirujano por el hecho de que precise ingreso hospitalario por este motivo. Por esta misma razón se considera que la vía clínica del cáncer de mama en CMA contempla el alta con la paciente siendo portadora de estos dispositivos que se retirarán más adelante de manera ambulatoria cuando cumpla ciertos criterios; sin olvidar que una retirada temprana del mismo mejora la calidad de vida de las pacientes y no tiene efectos negativos en los resultados clínicos posteriores <sup>200</sup>.



Varios autores se han referido a esta práctica en sus descripciones acerca de sus series de trabajo y se concibe como una práctica segura y de intervención para disminuir la tasa de ingresos <sup>201</sup>. La principal preocupación de la colocación o no del drenaje es la probabilidad de aparición de seroma o de complicaciones como el sangrado postquirúrgico. Al contrario de lo evidenciado en los casos incluidos, en muchos trabajos como los recientes de Eber y cols. <sup>202</sup> sí que se evidencia el riesgo relacionado y aumentado en los casos de mayor resección (mayor estadio cT) y por lo tanto la mayor necesidad de colocación de drenaje en los mismos.

La tasa de complicaciones en la muestra presentada es muy baja. Nueve casos precisaron reintervención el mismo día (lo que consideraríamos una complicación inmediata) por sangrado del lecho quirúrgico. Con respecto a complicaciones diferidas como infección o dehiscencia de la herida representan el 8% del total, siendo la mayoría de ellos (10 casos) debidos a la infección del lecho quirúrgico. Estos datos se superponen a los referidos en la bibliografía en los que llegan a relacionar con significación estadística la aparición de este tipo de complicaciones con el aumento de riesgo de recidiva <sup>203</sup>. Al contrario que en otro tipo de cánceres donde estudios del siglo pasado relacionan un aumento de la respuesta inmunitaria local debido a esta infección del lecho quirúrgico <sup>204</sup>, investigaciones más recientes afirman lo contrario.

## **12. Análisis de la relación de los ingresos procedentes de la unidad de CMA y del día de la semana de la intervención.**

Se concibe que el ingreso hospitalario de las pacientes depende de múltiples factores como son los clínicos pero que en otras ocasiones el factor humano, social, cultural y geográfico también interfiere en la toma de esta decisión.

El ingreso hospitalario observado en los resultados de la muestra descrita (el 34,7% del total) podría exceder lo esperado para este tipo de intervenciones. En el 13,4% de los casos fue motivado por la necesidad de realización de linfadenectomía axilar

tras el hallazgo de afectación axilar por encima del punto de corte y por tanto, esto no es modificable.

El resto de los casos que cursaron con ingreso (56 pacientes en total) se trata de pacientes en los que el motivo pudiera ser modificable tales como mareo y dolor. Los mismos podrían ser objeto de intervención para la mejora de las tasas de ingreso con pautas de tratamiento postoperatorio más reforzadas o ajustadas. En algunos casos se cursa el ingreso en el ámbito de hospitalización tras la cirugía porque las características de la paciente, que en el momento de la indicación sí cumplía los requisitos necesarios, no la hacen candidata a la vía de cáncer de mama en CMA (por ejemplo, distancia al domicilio superior a una hora o tener una persona acompañante). Estos datos de ser así se desconocen dado que no consta reflejado el motivo de ingreso en hasta 23 casos.

Al igual que los resultados de la muestra la experiencia en otros centros es similar a la desarrollada en el centro de este estudio, donde el mayor número de ingresos se realizan por la necesidad de realización de mastectomía y/o la aparición de complicaciones<sup>205</sup>. Las tasas de ingreso por motivos diferentes a los derivados de la propia cirugía se encuentran en valores similares con el paso de los años, por lo que se podría afirmar que mejoras en los motivos de ingreso podrían ser consideradas para disminuir las mismas.

En la muestra analizada se objetivan datos obtenidos a partir del análisis del día de la semana que tuvo lugar la intervención. En el centro al no disponer de servicio propio de Medicina Nuclear se tiene que realizar la administración del radioisótopo Tecnecio-99 el día previo a la cirugía en otro centro de otra provincia (Cuenca o Madrid) y tras la misma ser realizada la gammagrafía correspondiente para localización de el/los ganglio/s centinela/s. Por este motivo en la distribución de casos a lo largo de los diferentes días de la semana el lunes ocupa un lugar minoritario que puede corresponder a aquellos casos en los que no se realizó la técnica de ganglio centinela.

La distribución de días es un factor que depende principalmente de la disponibilidad de recursos materiales, de tiempo y humanos gestionados por la Dirección de los

centros sanitarios para la realización de la actividad quirúrgica. En el caso actual, el servicio de ejecución de todas estas cirugías dispone de 1 solo quirófano para ocupar y principalmente de 3 días en semana (miércoles, jueves y viernes) para llevar a cabo su actividad. Dedicamos los miércoles en la medida de lo posible y en función de las pacientes que haya que intervenir para cirugía pélvica oncológica. Esto se debe principalmente a que este día de la semana el personal asignado a la actividad quirúrgica pertenece a la Unidad de Ginecología Oncológica y realiza cirugías de más complejidad durante sus jornadas quirúrgicas.

Los casos correspondientes a lunes y martes se deben a disponibilidad quirúrgica añadida extraordinaria en este periodo y los correspondientes a miércoles se deben a que la programación quirúrgica de esos días permitió asumir alguno de los casos recogidos en la muestra. Los días restantes, jueves y viernes, son los principalmente dedicados a patología oncológica de la mama.

### **13. Impacto económico**

La clasificación de los datos del centro se realizan por grupos relacionados con el diagnóstico. Es un sistema de clasificación de pacientes ampliamente difundido en los hospitales de España y de otros del entorno. Este sistema de clasificación agrupa a los pacientes en grupos homogéneos en cuanto al consumo de recursos en base a información obtenida en el momento del alta recogida en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) que consiste en información sobre sexo, edad, circunstancias del alta, diagnóstico principal, intervenciones o procesos y diagnósticos secundarios.

La clasificación GRD más utilizada es la AP-GRD. Ésta se encuentra dividida en 26 CDM (Categoría Diagnóstica Mayor) que clasifican dentro de los mismos los procesos médicos o quirúrgicos. Además, en casi todas las CDM existen GRS “con Complicación o Comorbilidad” (CC) para agrupar a los pacientes que tienen determinados diagnósticos secundarios significativos que aumentan la complejidad de los cuidados recibidos.

Cada CDM tiene unos GRD médicos y otros GRD quirúrgicos y en función de la información recogida en el momento del alta clasifica los GRD codificándolos mediante el sistema CIE9 y CIE10 <sup>206</sup>.

Respecto a la muestra, cabe destacar que durante el año 2016 se modificó el sistema de codificación al cambio a CIE10 que se utiliza en la actualidad por lo que se puede barajar un pequeño sesgo de codificación durante este periodo de tiempo.

Por lo que se estima con los datos obtenidos y dividiendo los mismos según los grupos de comparación en el periodo de 5 años que abarca desde 2008 hasta 2012 incluidos los procedimientos realizados con criterios que posteriormente pasaron a ser realizados en CMA. En este periodo se realizaron un total de 273 intervenciones para los GRD 259 y 260 que supusieron un gasto económico total de 940.644,59 euros. En estos 5 años de grupo de comparación previos al estudio actual hubo una media de 54,6 pacientes al año con una media de gasto por proceso de 3.389,67 euros.

Respecto al grupo de pacientes del estudio que son aquellas intervenidas en los 5 años siguientes a la implementación de la vía clínica del cáncer de mama (desde 2013 hasta 2017 ambos incluidos) se cuenta con un número total de casos de 383 y un gasto económico total de 316.000 euros. Se atendieron una media de 76,6 pacientes al año y esto conllevó un gasto medio por proceso de 871,18 euros.

En este segundo grupo se evidencia con los datos arrojados un aumento considerable en el número de casos en el año 2016. Dicho incremento en el número de procesos codificados puede ser relacionado con el sesgo de codificación al ser en este año cuando se produjo el cambio de codificación.

El número de pacientes incluidas en esta vía quirúrgica ambulatoria se ha visto incrementada claramente desde el inicio de 2013. En el cómputo de 5 años del grupo de comparación previa a la implementación fue de 17 pacientes; probablemente indicaciones de ampliación de márgenes quirúrgicos o nodulectomías simples de mama. Por otro lado, en los 5 años siguientes este número se vio incrementado hasta alcanzar los 383 casos en total con un incremento gradual desde los 52 casos de 2013 hasta los 84 casos en 2017.

Los datos analizados permiten comparar dos grupos de pacientes con características similares en periodos de 5 años. Grupo 1 corresponde a los casos previos a la implementación de la vía clínica en régimen ambulatorio y el Grupo 2 a los casos posteriores a la implementación de la misma.

	Grupo 1	Grupo 2	Diferencia
<b>Periodo</b>	2008-2012	2013-2017	
<b>N</b>	273	383	
<b>Media casos/año</b>	54,6	76,6	
<b>Media gasto/proceso</b>	3.389,67 €	871,18 €	2.518,49 €
<b>Total gasto</b>	940.644,59 €	316.265,90 €	624.378,69 €

*Tabla 45. Comparativa de los grupos de análisis de gasto económico*

Los grupos pueden ser comparables en cuanto al número de pacientes atendidos en ambos, dado que el periodo de tiempo es similar y la diferencia de casos entre un año y otro es de 110 pacientes. Asumiendo que en 2016 se produjo un cambio de codificación de los GRS de la sistemática CIE 9 a CIE 10 y puede haber existido un número ligeramente mayor de casos agrupados bajo estos GRD los grupos pueden considerarse comparables.

A la luz de estos datos se evidencia una disminución significativa en el gasto económico del gasto medio por proceso y del gasto global por grupo de análisis. En concreto el gasto medio por proceso se ha visto disminuido en un valor neto de 2.518,49 euros ( 25,7 %) y el gasto neto por grupo de análisis se ha visto reducido en 624.378,69 euros en estos 5 años (33,6 %). Los datos del estudio presentado son comparables a series similares descritas en la literatura en las que describen un ahorro por proceso de cirugía conservadora de 2,447 dólares <sup>207</sup>.

## **6.- CONCLUSIONES**

- 1- Las pacientes afectas de cáncer de mama intervenidas en régimen de CMA en el Hospital Universitario de Guadalajara pueden considerarse representativas ya que descriptivamente se comportan de manera similar a lo publicado en otros medios.
- 2- En la serie estudiada, la presentación clínica del cáncer de mama no se ve influenciado por la edad de la paciente en el momento del diagnóstico, pero esta, sí afecta el comportamiento infiltrativo de la lesión mamaria ( $p < 0,001$ ).
- 3- En las pacientes de cáncer de mama intervenidas en CMA en el Hospital Universitario de Guadalajara no existe relación entre el comportamiento inmunohistoquímico de la tumoración mamaria y la posibilidad de afectación axilar.
- 4- En estas pacientes, la presentación clínica en el momento del diagnóstico no afecta en cuestión de aumento del riesgo de afectación axilar en las pacientes del centro.
- 5- El hecho de haber recibido tratamiento con quimioterapia neoadyuvante no disminuye la probabilidad de afectación axilar. La necesidad de utilización de un marcador prequirúrgico para localizar la lesión no modificó la necesidad de reintervención para alcanzar márgenes libres definitivos.
- 6- La demora quirúrgica (mediana de 24 días) no influye en la incidencia de realización de linfadenectomía axilar por afectación locorregional.
- 7- La estadificación clínica al diagnóstico no afecta a la técnica quirúrgica: no se precisan significativamente la colocación de un mayor número de drenajes ni se afecta la evolución postoperatoria por lo que no hay mayor riesgo de reintervención.
- 8- La vía clínica de la cirugía del cáncer de mama en régimen de CMA supone una disminución objetiva y significativa del gasto sanitario estimado en el ámbito sanitario de desarrollo del actual estudio, con un ahorro desde su implementación que supera el medio millón de euros.
- 9- La vía clínica del cáncer de mama en régimen de CMA cumple estándares de calidad asistencial en los términos de medida de satisfacción de la usuaria.



## **7.- BIBLIOGRAFÍA**

1. Publicaciones SEGO. Oncoguía SEGO: Cáncer infiltrante de mama. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. 2017.
2. GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: Breast cancer [Internet]. [citado 4 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>
3. Arenas JMB. Fundamentos de Ginecología. Edición: 1. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A.; 2009. 560 p.
4. Las cifras del cáncer en España 2018 [Internet]. [citado 25 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://seom.org/ultimas-noticias/106525-las-cifras-del-cancer-en-espana-2018>
5. Gros C. Les maladies du sein. Masson; 1963. (Radio-diagnostic et radio-anatomie de précision.).
6. Perou CM, Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Manual de práctica clínica en senología, 2015. Valencia: Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria; 2015.
7. Senologic International Society. History | [Internet]. Global Federation of Breast Healthcare Societies. [citado 13 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.sisbreast.org/about-sis/history/>
8. Thérapeutiques non mutilantes des cancéreuses du sein, Symposium, Gros C, editores. Thérapeutiques non mutilantes des cancéreuses du sein Conservative treatments of breast cancers. Paris: Masson; 1974.
9. Merck B, Ramos-Rincón JM, Cansado P, Blas Ballester J, Martínez-García F, Ramos-Boyeró M, et al. [EUSOMA requirements for breast cancer units in Spain]. Cir Esp. 2005;77(4):221-5.
10. Clough KB, Heitz D, Salmon RJ. Cirugía locorregional del cáncer de mama. EMC - Cirugía General. 2004;4(1):1-17.
11. Usandizaga de la F. Ginecología. Vol. 1. 2015. 702 p.
12. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4.<sup>a</sup> ed. Lyon; 2012.
13. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288(3):321-33.



14. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, Barrowdale D, Pylkäs K, Roberts J, et al. Breast-Cancer Risk in Families with Mutations in PALB2. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(6):497-506.
15. Narod SA, Foulkes WD. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nat Rev Cancer*. 2004;4(9):665-76.
16. Ripperger T, Gadzicki D, Meindl A, Schlegelberger B. Breast cancer susceptibility: current knowledge and implications for genetic counselling. *Eur J Hum Genet*. 2009;17(6):722-31.
17. Asesoramiento Genético en el cáncer de mama [Internet]. [citado 4 de septiembre de 2018]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol10\\_1\\_06/san13106.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol10_1_06/san13106.htm)
18. González Blanco I. GH JM. Historia natural del cáncer de mama. *Toko-Gin Pract*. 2002;61:264-9.
19. Román M, Caicoya M, Espinàs J, Sala M, Torá-Rocamora I, Quinta MJ, et al. Clinical and histologic characteristics of breast cancers in women with previous pathologic diagnosis of benign breast disease in Spain. *Breast J*. 2018;24(4):509-18.
20. Castells X, Domingo L, Corominas JM, Torá-Rocamora I, Quintana MJ, Baré M, et al. Breast cancer risk after diagnosis by screening mammography of nonproliferative or proliferative benign breast disease: a study from a population-based screening program. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(1):237-44.
21. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(3):569-75.
22. Visscher DW, Frank RD, Carter JM, Vierkant RA, Winham SJ, Heinzen EP, et al. Breast Cancer Risk and Progressive Histology in Serial Benign Biopsies. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(10).
23. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(3):229-37.
24. Fernández T Á, Reigosa Y A. Riesgo de cáncer de mama en mujeres con patología mamaria benigna. *Comunidad y Salud*. 2015;13(1):78-86.
25. Otterbach F, Bånkfalvi A, Bergner S, Decker T, Krech R, Boecker W. Cytokeratin 5/6 immunohistochemistry assists the differential diagnosis of atypical proliferations of the breast. *Histopathology*. 2000;37(3):232-40.
26. Hartmann LC, Radisky DC, Frost MH, Santen RJ, Vierkant RA, Benetti LL, et al. Understanding the premalignant potential of atypical hyperplasia through its

- natural history: a longitudinal cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7(2):211-7.
27. Wang S-Y, Shamliyan T, Virnig BA, Kane R. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(1):1-14.
  28. Tyagi NK, Dhesy-Thind S. Clinical practice guidelines in breast cancer. *Curr Oncol*. 2018;25(Suppl 1):S151-60.
  29. Sardanelli F, Boetes C, Borisch B, Decker T, Federico M, Gilbert FJ, et al. Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group. *Eur J Cancer*. 2010;46(8):1296-316.
  30. Wang S-Y, Chu H, Shamliyan T, Jalal H, Kuntz KM, Kane RL, et al. Network meta-analysis of margin threshold for women with ductal carcinoma in situ. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(7):507-16.
  31. Park HS, Park S, Cho J, Park JM, Kim SI, Park B-W. Risk predictors of underestimation and the need for sentinel node biopsy in patients diagnosed with ductal carcinoma in situ by preoperative needle biopsy. *J Surg Oncol*. 2013;107(4):388-92.
  32. NCCN. National comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: Breast cancer. Versión 1.2015 [Internet]. [citado 28 de octubre de 2018].
  33. Hwang H, Barke LD, Mendelson EB, Susnik B. Atypical lobular hyperplasia and classic lobular carcinoma in situ in core biopsy specimens: routine excision is not necessary. *Mod Pathol*. octubre de 2008;21(10):1208-16.
  34. Prevención del cáncer [Internet]. [citado 28 de octubre de 2018]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/prevencion-cancer?showall=&start=1>
  35. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(24):1879-86.
  36. Vogel VG. Selective estrogen receptor modulators and aromatase inhibitors for breast cancer chemoprevention. *Curr Drug Targets*. 2011;12(13):1874-87.
  37. Venitt S. Mechanisms of carcinogenesis and individual susceptibility to cancer. *Clin Chem*. 1994;40(7 Pt 2):1421-5.
  38. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 3(6):696-706.

39. Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, et al. Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9922):1041-8.
40. Nelson HD, Smith MEB, Griffin JC, Fu R. Use of medications to reduce risk for primary breast cancer: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;158(8):604-14.
41. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, Brown P, Col NF, Cuzick J, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2942-62.
42. Morrow M, Mehrara B. Prophylactic mastectomy and the timing of breast reconstruction. *Br J Surg*. 2009;96(1):1-2.
43. MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. INFORME DEL GRUPO DE EXPERTOS SOBRE CONCRECIÓN DE CARTERA COMÚN DE SERVICIOS PARA CRIBADO DE CÁNCER. 2013.
44. Román R, Sala M, Salas D, Ascunce N, Zubizarreta R, Castells X, et al. Effect of protocol-related variables and women's characteristics on the cumulative false-positive risk in breast cancer screening. *Ann Oncol*. 2012;23(1):104-11.
45. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, de Koning H, Lynge E, Zappa M, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen*. 2012;19 Suppl 1:42-56.
46. Ballesteros-Peña S, Gavilán-Moral E. [Content of official addressed to women informative documents about breast cancer screening in Spain]. *Rev Esp Salud Publica*. 2018;92.
47. Elezaby M, Li G, Bhargavan-Chatfield M, Burnside ES, DeMartini WB. ACR BI-RADS Assessment Category 4 Subdivisions in Diagnostic Mammography: Utilization and Outcomes in the National Mammography Database. *Radiology*. 2018;287(2):416-22.
48. Mercado CL. BI-RADS update. *Radiol Clin North Am*. 2014;52(3):481-7.
49. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, et al. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology; 2013.
50. Skaane P, Bandos AI, Gullien R, Eben EB, Ekseth U, Haakenaasen U, et al. Comparison of digital mammography alone and digital mammography plus tomosynthesis in a population-based screening program. *Radiology*. 2013;267(1):47-56.

51. Herrero J, Sentís M, Ricart V, Martínez-Rubio C, T. Lloret M, Torregrosa A, et al. Utilidad de la resonancia magnética en la evaluación local del cáncer de mama: impacto en el cambio de actitud terapéutica en una serie prospectiva de 338 pacientes. *Rev Senologia Pat Mam.* 2007;20:53-66.
52. Bukhari MH, Akhtar ZM. Comparison of accuracy of diagnostic modalities for evaluation of breast cancer with review of literature. *Diagn Cytopathol.* 2009;37(6):416-24.
53. Pisano ED, Fajardo LL, Caudry DJ, Sneige N, Frable WJ, Berg WA, et al. Fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: results from the radiologic diagnostic oncology group V. *Radiology.* 2001;219(3):785-92.
54. Pagni F, Bosisio FM, Salvioni D, Colombo P, Leone BE, Di Bella C. Application of the British National Health Service Breast Cancer Screening Programme classification in 226 breast core needle biopsies: correlation with resected specimens. *Annals of Diagnostic Pathology.* 2012;16(2):112-8.
55. Liberman L. Centennial dissertation. Percutaneous imaging-guided core breast biopsy: state of the art at the millennium. *AJR Am J Roentgenol.* 2000;174(5):1191-9.
56. Crystal P, Koretz M, Shcharynsky S, Makarov V, Strano S. Accuracy of sonographically guided 14-gauge core-needle biopsy: results of 715 consecutive breast biopsies with at least two-year follow-up of benign lesions. *J Clin Ultrasound.* 2005;33(2):47-52.
57. Jackman RJ, Marzoni FA, Rosenberg J. False-negative diagnoses at stereotactic vacuum-assisted needle breast biopsy: long-term follow-up of 1,280 lesions and review of the literature. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(2):341-51.
58. Nakano S, Sakamoto H, Ohtsuka M, Mibu A, Sakata H, Yamamoto M. Evaluation and indications of ultrasound-guided vacuum-assisted core needle breast biopsy. *Breast Cancer.* 2007;14(3):292-6.
59. Torres-Tabanera M, Alonso-Bartolomé P, Vega-Bolivar A, Sánchez-Gómez SM, Lag-Asturiano E, Sainz-Miranda M, et al. Percutaneous microductectomy with a directional vacuum-assisted system guided by ultrasonography for the treatment of breast discharge: experience in 63 cases. *Acta Radiol.* 2008;49(3):271-6.
60. Tennant SL, Evans A, Hamilton LJ, James J, Lee AHS, Hodi Z, et al. Vacuum-assisted excision of breast lesions of uncertain malignant potential (B3) - an alternative to surgery in selected cases. *Breast.* 2008;17(6):546-9.
61. Liu J, Huang L. Image-guided vacuum-assisted breast biopsy in the diagnosis of breast microcalcifications. *J Int Med Res.* 2018;46(7):2743-53.

62. Pfarl G, Helbich TH, Riedl CC, Wagner T, Gnant M, Rudas M, et al. Stereotactic 11-gauge vacuum-assisted breast biopsy: a validation study. *AJR Am J Roentgenol.* d 2002;179(6):1503-7.
63. Yilmaz ZN, Neal CH, Noroozian M, Klein KA, Sundaram B, Kazerooni EA, et al. Imaging of breast cancer-related changes after nonsurgical therapy. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202(3):675-83.
64. Groheux D, Giacchetti S, Espié M, Vercellino L, Hamy A-S, Delord M, et al. The yield of 18F-FDG PET/CT in patients with clinical stage IIA, IIB, or IIIA breast cancer: a prospective study. *J Nucl Med.* 2011;52(10):1526-34.
65. Cachin F, Prince HM, Hogg A, Ware RE, Hicks RJ. Powerful prognostic stratification by [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2006;24(19):3026-31.
66. Gold LS, Lee CI, Devine B, Nelson H, Chou R, Ramsey S, et al. Imaging Techniques for Treatment Evaluation for Metastatic Breast Cancer [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 [citado 4 de noviembre de 2018]. (AHRQ Comparative Effectiveness Technical Briefs). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK253155/>
67. Penault-Llorca F, Mishellany F, Fouilhoux G, Trechot I, Maury F, Robin N, et al. [Diagnostic approach for breast cancer classification]. *Rev Prat.* 2013;63(10):1384-90.
68. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1991;19(5):403-10.
69. Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, Bland KI, Winchester DP. A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment, and outcomes. *J Am Coll Surg.* 1998;186(4):416-22.
70. Page DL, Dixon JM, Anderson TJ, Lee D, Stewart HJ. Invasive cribriform carcinoma of the breast. *Histopathology.* 1983;7(4):525-36.
71. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2012;490(7418):61-70.
72. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52.
73. Plichta JK, Ren Y, Thomas SM, Greenup RA, Fayanju OM, Rosenberger LH, et al. Implications for Breast Cancer Restaging Based on the 8th Edition AJCC Staging Manual. *Ann Surg.* 2018;

74. Matsen CB, Neumayer LA. Breast cancer: a review for the general surgeon. *JAMA Surg.* 2013;148(10):971-9.
75. Gillmann F, Cordier C, Taris N, Mathelin C, Maugard CM. [Multidisciplinary team meetings settings on the management of women at high risk of inherited breast cancer. A French study]. *Bull Cancer.* 2016;103(6):571-83.
76. Butow P, Harrison JD, Choy ET, Young JM, Spillane A, Evans A. Health professional and consumer views on involving breast cancer patients in the multidisciplinary discussion of their disease and treatment plan. *Cancer.* 2007;110(9):1937-44.
77. Chang JH, Vines E, Bertsch H, Fraker DL, Czerniecki BJ, Rosato EF, et al. The impact of a multidisciplinary breast cancer center on recommendations for patient management: the University of Pennsylvania experience. *Cancer.* 2001;91(7):1231-7.
78. Halsted WS. I. The Results of Operations for the Cure of Cancer of the Breast Performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg.* 1894;20(5):497-555.
79. Patey DH, Dyson WH. The prognosis of carcinoma of the breast in relation to the type of operation performed. *Br J Cancer.* 1948;2(1):7-13.
80. Madden JL, Kandalaft S, Bourque RA. Modified radical mastectomy. *Ann Surg.* 1972;175(5):624-34.
81. Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, et al. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med.* 1981;305(1):6-11.
82. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1233-41.
83. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1227-32.
84. Carlson GW. Technical advances in skin sparing mastectomy. *Int J Surg Oncol.* 2011;2011:396901.
85. Nebril BA. Cirugia oncologica de la mama. Tecnicas oncoplasticas y reconstructivas. Zagier & Urruty Pubns; 1687.
86. Acea Nebril B. Oncoplastic techniques in the management of central breast cancer. *Cir Esp.* 2009;85(1):14-9.

87. Acea Nebril B. [Breast segments: a model for the prevention of deformities in conservative surgery for breast cancer]. *Cir Esp.* 2011;89(9):574-80.
88. Acea-Nebril B. [Conservative oncoplastic surgery in breast cancer. Indications and limitations to its application]. *Cir Esp.* 2005;78(1):12-8.
89. Acea-Nebril B, López S, Cereijo C, Bazarra A, Pais P, Uriarte I, et al. [Impact of conservative oncoplastic techniques in a surgery program for women with breast cancer]. *Cir Esp.* 2005;78(3):175-82.
90. Jeffries DO, Dossett LA, Jorns JM. Localization for Breast Surgery: The Next Generation. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141(10):1324-9.
91. Klein RL, Mook JA, Euhus DM, Rao R, Wynn RT, Eastman AB, et al. Evaluation of a hydrogel based breast biopsy marker (HydroMARK®) as an alternative to wire and radioactive seed localization for non-palpable breast lesions. *J Surg Oncol.* 2012;105(6):591-4.
92. Janssen NNY, van la Parra RFD, Loo CE, Groen EJ, van den Berg MJ, Oldenburg HSA, et al. Breast conserving surgery for extensive DCIS using multiple radioactive seeds. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(1):67-73.
93. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Anal... - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 26 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27527715>
94. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, Houssami N, Chavez-MacGregor M, Harris JR, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology-American Society of Clinical Oncology Consensus Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery with Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(12):3801-10.
95. Marinovich ML, Azizi L, Macaskill P, Irwig L, Morrow M, Solin LJ, et al. The Association of Surgical Margins and Local Recurrence in Women with Ductal Carcinoma In Situ Treated with Breast-Conserving Therapy: A Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(12):3811-21.
96. Chagpar AB, Killelea BK, Tsangaris TN, Butler M, Stavris K, Li F, et al. A Randomized, Controlled Trial of Cavity Shave Margins in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 6 de 2015;373(6):503-10.
97. Gnant M, Harbeck N, Thomssen C. St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment. *Breast Care (Basel).* 2017;12(2):102-7.
98. Bouzón A, Acea B, García A, Iglesias Á, Mosquera J, Santiago P, et al. Risk factors for positive margins in conservative surgery for breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Cir Esp.* 2016;94(7):379-84.

99. Tejirian T, DiFronzo LA, Haigh PI. Antibiotic prophylaxis for preventing wound infection after breast surgery: a systematic review and metaanalysis. *J Am Coll Surg.* 2006;203(5):729-34.
100. Bratzler DW, Houck PM, Surgical Infection Prevention Guideline Writers Workgroup. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg.* 2005;189(4):395-404.
101. Sajid MS, Hutson K, Akhter N, Kalra L, Rapisarda IF, Bonomi R. An updated meta-analysis on the effectiveness of preoperative prophylactic antibiotics in patients undergoing breast surgical procedures. *Breast J.* 2012;18(4):312-7.
102. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392-9.
103. Krag DN, Weaver DL, Alex JC, Fairbank JT. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *Surg Oncol.* 1993;2(6):335-9; discussion 340.
104. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet.* 1997;349(9069):1864-7.
105. Krag D, Weaver D, Ashikaga T, Moffat F, Klimberg VS, Shriver C, et al. The sentinel node in breast cancer--a multicenter validation study. *N Engl J Med.* 1998;339(14):941-6.
106. McMasters KM, Wong SL, Chao C, Woo C, Tuttle TM, Noyes RD, et al. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: a model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg.* 2001;234(3):292-9; discussion 299-300.
107. Bergkvist L, Frisell J, Liljegren G, Celebioglu F, Damm S, Thörn M. Multicentre study of detection and false-negative rates in sentinel node biopsy for breast cancer. *Br J Surg.* 2001;88(12):1644-8.
108. Van Den Berg NS, Buckle T, Kleinjan GI, Klop WM, Horenblas S, Van Der Poel HG, et al. Hybrid tracers for sentinel node biopsy. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;58(2):193-206.
109. Piñero-Madrona A, Torró-Richart JA, de León-Carrillo JM, de Castro-Parga G, Navarro-Cecilia J, Domínguez-Cunchillos F, et al. Superparamagnetic iron oxide as a tracer for sentinel node biopsy in breast cancer: A comparative non-inferiority study. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(8):991-7.



110. Guillén-Paredes MP, Carrasco-González L, Chávez-Benito A, Aguayo-Albasini JL. Aplicación de la técnica OSNA en el análisis intraoperatorio del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Cir Esp*. 2011;89(4):261-2.
111. Bernet L, Piñero A, Vidal-Sicart S, Peg V, Giménez J, Algara M, et al. Consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. Revisión 2013 de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. *Rev Senol Patol Mamar*. :43-53.
112. Peg V, Espinosa-Bravo M, Vieites B, Vilardell F, Antúnez JR, de Salas MS, et al. Intraoperative molecular analysis of total tumor load in sentinel lymph node: a new predictor of axillary status in early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;139(1):87-93.
113. Piñero-Madróna A, Ruiz-Merino G, Bernet L, Miguel-Martínez B, Vicente-García F, Viguri-Díaz MA, et al. Tumoral load quantification of positive sentinel lymph nodes in breast cancer to predict more than two involved nodes. *Breast*. 2014;23(6):859-64.
114. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol*. 2013;14(7):609-18.
115. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455-61.
116. Ballardini B, Cavalli M, Manfredi GF, Sangalli C, Galimberti V, Intra M, et al. Surgical treatment of breast lesions at a Day Centre: Experience of the European Institute of Oncology. *Breast*. 2016;27:169-74.
117. Ojala K, Vironen JH, Mattila K, Eklund AM, Leidenius MHK, Meretoja TJ. Feasibility of Day Surgery in Patients With Breast Conservation and Sentinel Node Biopsy: A Randomized Controlled Trial. *Scand J Surg*. 2016;105(1):29-34.
118. Acea B, López S, Cereijo C, Bazarra A, Candia B, Gómez C. Evaluación de un programa de cirugía ambulatoria y de corta estancia en pacientes con cáncer de mama. *Cir Esp*. :283-8.
119. Acea B. Cáncer de mama y cirugía ambulatoria. Quién, cómo, dónde y por qué. *Cir Esp*. :64-8.
120. Alm El-Din MA, Taghian AG. Breast conservation therapy for patients with locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2009;19(4):229-35.

121. Spanheimer PM, Carr JC, Thomas A, Sugg SL, Scott-Conner CEH, Liao J, et al. The response to neoadjuvant chemotherapy predicts clinical outcome and increases breast conservation in advanced breast cancer. *Am J Surg*. 2013;206(1):2-7.
122. Newman LA, Buzdar AU, Singletary SE, Kuerer HM, Buchholz T, Ames FC, et al. A prospective trial of preoperative chemotherapy in resectable breast cancer: predictors of breast-conservation therapy feasibility. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(3):228-34.
123. Parekh T, Dodwell D, Sharma N, Shaaban AM. Radiological and Pathological Predictors of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Brief Literature Review. *Pathobiology*. 2015;82(3-4):124-32.
124. Mina L, Sledge GW. Twenty years of systemic therapy for breast cancer. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2006;20(1):25-32.
125. Earl H, Gray R, Kerr D, Lee M. The optimal duration of adjuvant tamoxifen treatment for breast cancer remains uncertain: randomize into aTTom. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1997;9(3):141-3.
126. Yang Y, Pan W, Tang X, Wu S, Sun X. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing the efficacy and safety of anastrozole versus tamoxifen for breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(29):48362-74.
127. Hennigs A, Riedel F, Marmé F, Sinn P, Lindel K, Gondos A, et al. Changes in chemotherapy usage and outcome of early breast cancer patients in the last decade. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;160(3):491-9.
128. Algara López M, Sanz Latiesas X, Foro Arnalot P, Lacruz Bassols M, Reig Castillejo A, Lozano Galán J, et al. Use of radiation treatment units in breast cancer. Changes in the last 15 years. *Clin Transl Oncol*. 2008;10(1):47-51.
129. van Maaren MC, de Munck L, de Bock GH, Jobsen JJ, van Dalen T, Linn SC, et al. 10 year survival after breast-conserving surgery plus radiotherapy compared with mastectomy in early breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1158-70.
130. García Novoa A, Acea Nebril B, Díaz I, Builes Ramírez S, Varela C, Cereijo C, et al. Axillary radiotherapy in conservative surgery for early-stage breast cancer (stage I and II). *Cir Esp*. 2016;94(6):331-8.
131. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(4):307-16.
132. Matzinger O, Heimsoth I, Poortmans P, Collette L, Struikmans H, Van Den Bogaert W, et al. Toxicity at three years with and without irradiation of the internal mammary and medial supraclavicular lymph node chain in stage I to III breast cancer (EORTC trial 22922/10925). *Acta Oncol*. 2010;49(1):24-34.

133. King M-C, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003;302(5645):643-6.
134. Hall MJ, Reid JE, Burbidge LA, Pruss D, Deffenbaugh AM, Frye C, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer. *Cancer*. 2009;115(10):2222-33.
135. Evans DG, Harkness EF, Howel S, Woodward ER, Howell A, Lalloo F. Young age at first pregnancy does protect against early onset breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;167(3):779-85.
136. Cott Chubiz JE, Lee JM, Gilmore ME, Kong CY, Lowry KP, Halpern EF, et al. Cost-effectiveness of alternating magnetic resonance imaging and digital mammography screening in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Cancer*. 2013;119(6):1266-76.
137. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1331-7.
138. Lizarraga IM, Sugg SL, Weigel RJ, Scott-Conner CEH. Review of risk factors for the development of contralateral breast cancer. *Am J Surg*. 2013;206(5):704-8.
139. Deckers S, Amant F. Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Facts Views Vis Obgyn*. 2009;1(2):130-41.
140. Litton JK, Theriault RL. Breast cancer and pregnancy: current concepts in diagnosis and treatment. *Oncologist*. 2010;15(12):1238-47.
141. Adami HO, Malke B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med*. 1986;315(9):559-63.
142. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, Ottesen RA, Wong Y-N, Edge SB, et al. Subtype-Dependent Relationship Between Young Age at Diagnosis and Breast Cancer Survival. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3308-14.
143. Keenan T, Moy B, Mroz EA, Ross K, Niemierko A, Rocco JW, et al. Comparison of the Genomic Landscape Between Primary Breast Cancer in African American Versus White Women and the Association of Racial Differences With Tumor Recurrence. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3621-7.
144. Cigarette Smoking Before and After Breast Cancer Diagnosis: Mortality From Breast Cancer and Smoking-Related Diseases. - PubMed - NCBI [Internet]. [citado 27 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=J+Clin+Oncol+2016%3B+34%3A1315>.

145. Newman LA. Epidemiology of locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2009;19(4):195-203.
146. Lynch SP, Lei X, Chavez-MacGregor M, Hsu L, Meric-Bernstam F, Buchholz TA, et al. Multifocality and multicentricity in breast cancer and survival outcomes. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3063-9.
147. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer*. 1989;63(1):181-7.
148. Pestalozzi BC, Zahrieh D, Mallon E, Gusterson BA, Price KN, Gelber RD, et al. Distinct clinical and prognostic features of infiltrating lobular carcinoma of the breast: combined results of 15 International Breast Cancer Study Group clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(18):3006-14.
149. Viale G, Giobbie-Hurder A, Gusterson BA, Maiorano E, Mastropasqua MG, Sonzogni A, et al. Adverse prognostic value of peritumoral vascular invasion: is it abrogated by adequate endocrine adjuvant therapy? Results from two International Breast Cancer Study Group randomized trials of chemoendocrine adjuvant therapy for early breast cancer. *Ann Oncol*. 2010;21(2):245-54.
150. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J*. 2009;15(6):593-602.
151. Chu KC, Anderson WF, Fritz A, Ries LA, Brawley OW. Frequency distributions of breast cancer characteristics classified by estrogen receptor and progesterone receptor status for eight racial/ethnic groups. *Cancer*. 2001;92(1):37-45.
152. Ahmed ST, Ahmed AM, Musa DH, Sulayvani FK, Al-Khyatt M, Pity IS. Proliferative Index (Ki67) for Prediction in Breast Duct Carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(4):955-9.
153. Polley M-YC, Leung SCY, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, et al. An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(24):1897-906.
154. Savas P, Salgado R, Denkert C, Sotiriou C, Darcy PK, Smyth MJ, et al. Clinical relevance of host immunity in breast cancer: from TILs to the clinic. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(4):228-41.
155. Boland GP, Chan KC, Knox WF, Roberts SA, Bundred NJ. Value of the Van Nuys Prognostic Index in prediction of recurrence of ductal carcinoma in situ after breast-conserving surgery. *Br J Surg*. 2003;90(4):426-32.
156. Sánchez-Piedra D, Noguero R, Pérez-Sagaseta C, Muñoz JL, Jiménez-López JS, Miranda P. Análisis de la aplicación del índice pronóstico de Van Nuys en

- carcinoma in situ de mama y su influencia en la adecuación del tratamiento. Clin Invest Ginecol Obstet. 2003;30(1):2-9.
157. Morillo M, Cano R, Sánchez J, Jofré JJ, Vidal F, Cordón J. Aplicación del índice pronóstico de Nottingham en el carcinoma de mama operable. Rev Senol Patol Mamar. 2002;15(1):11-6.
  158. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. Manual Unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria. Estándares y recomendaciones. 2008.
  159. Agencia de Calidad del SNS, Ministerio de Sanidad y Consumo. Guía de la unidad de cirugía mayor ambulatoria. 2004.
  160. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. Unidades asistenciales del área del cáncer. Estándares y recomendaciones de calidad y seguridad. 2013.
  161. Fernández G, Pedro F, Hidalgo P, Luis P, Torres CR, Del M, et al. Construcción y validación de un cuestionario para valorar la satisfacción de los usuarios de cirugía mayor ambulatoria. Enferm Clin. :146-54.
  162. Abeloff MD, Wolff AC, Weber BL, et al. Clinical Oncology. 4.<sup>a</sup> ed. Elsevier; 2008. (Cancer of the Breast).
  163. De Francia A. RESUMEN DATOS DE ACTIVIDAD. :19. MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. 2003
  164. Clinical Gynecologic Oncology | ScienceDirect [Internet]. [citado 17 de diciembre de 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/book/9780323074193/clinical-gynecologic-oncology>
  165. González- Merlo J. ONCOLOGIA GINECOLOGICA. Masson; 2000. 660 p.
  166. Morrow M, Wong S, Venta L. The evaluation of breast masses in women younger than forty years of age. Surgery. 1998;124(4):634-40; discussion 640-641.
  167. Koo MM, von Wagner C, Abel GA, McPhail S, Rubin GP, Lyratzopoulos G. Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. Cancer Epidemiol. 2017;48:140-6.
  168. Gallagher HS, Leis HP, Snyderman RV, Urban JA. The Breast. St.Louis; 1978.
  169. Bueno-de-Mesquita JM, Nuyten DSA, Wesseling J, van Tinteren H, Linn SC, van de Vijver MJ. The impact of inter-observer variation in pathological assessment of node-negative breast cancer on clinical risk assessment and patient selection for adjuvant systemic treatment. Ann Oncol. 2010;21(1):40-7.

170. García-Peláez B, Verdú M, Román R, Rodón N, Pubill C, Díaz O, et al. Expresión inmunohistoquímica de CK19 en variantes comunes del carcinoma de mama y en subtipos histológicos infrecuentes. *Rev Esp Patol.* 2015;48(2):67-74.
171. Notomi T, Okayama H, Masubuchi H, Yonekawa T, Watanabe K, Amino N, et al. Loop-mediated isothermal amplification of DNA. *Nucleic Acids Res.* 2000;28(12):E63.
172. Uawisetwathana U, Rodpai E, Moongkarndi P. Gene expression of cytokeratin 19 and its molecular detection in human breast cancer cell lines. *J Pharm Biomed Anal.* 2016;120:25-31.
173. Prognostic and predictive factors in early, nonmetastatic breast cancer - UpToDate [Internet]. [citado 4 de agosto de 2018].
174. Enewold L, Penn DC, Stevens JL, Harlan LC. Black/white differences in treatment and survival among women with stage IIIB-IV breast cancer at diagnosis: a US population-based study. *Cancer Causes Control.* 2018;29(7):657-65.
175. Wachter DL. [New prognostic and predictive markers for breast cancer]. *Pathologe.* 2016;37(Suppl 2):217-22.
176. Panal Cusati M, Herrera de la Muela M, Hardisson Hernaez D, Choqueneira Dionisio M, Román Guindo A, de Santiago Garcia FJ. Correlación entre la expresión de Ki67 con factores clásicos pronósticos y predictivos en el cáncer de mama precoz. *Rev Senol Patol Mamar.* 2014;27(4):163-9.
177. Di Filippo F, Di Filippo S, Ferrari AM, Antonetti R, Battaglia A, Becherini F, et al. Elaboration of a nomogram to predict nonsentinel node status in breast cancer patients with positive sentinel node, intraoperatively assessed with one step nucleic amplification: Retrospective and validation phase. *J Exp Clin Cancer Res.* 2016;35(1):193.
178. Pruneri G, Gray KP, Vingiani A, Viale G, Curigliano G, Criscitiello C, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) are a powerful prognostic marker in patients with triple-negative breast cancer enrolled in the IBCSG phase III randomized clinical trial 22-00. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;158(2):323-31.
179. Heilmann T, Mathiak M, Hofmann J, Mundhenke C, van Mackelenbergh M, Alkatout I, et al. Intra-operative use of one-step nucleic acid amplification (OSNA) for detection of the tumor load of sentinel lymph nodes in breast cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139(10):1649-55.
180. Postacı H, Zengel B, Yazarbaş U, Uslu A, Eliyatkin N, Akpınar G, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: predictors of axillary and non-sentinel lymph node involvement. *Balkan Med J.* 2013;30(4):415-21.

181. Madsen EVE, Elias SG, van Dalen T, van Oort PMP, van Gorp J, Gobardhan PD, et al. Predictive factors of isolated tumor cells and micrometastases in axillary lymph nodes in breast cancer. *Breast*. 2013;22(5):748-52.
182. Clinical features, diagnosis, and staging of newly diagnosed breast cancer - UpToDate [Internet]. [citado 4 de agosto de 2018].
183. Cortadellas T, Argacha P, Acosta J, Rabasa J, Peiró R, Gomez M, et al. Estimation of tumor size in breast cancer comparing clinical examination, mammography, ultrasound and MRI-correlation with the pathological analysis of the surgical specimen. *Gland Surg*. 2017;6(4):330-5.
184. The palpable breast lump: information and recommendations to assist decision-making when a breast lump is detected. The Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. Canadian Association of Radiation Oncologists. *CMAJ*. 1998;158 Suppl 3:S3-8.
185. Franceschini G, Di Leone A, Natale M, Sanchez MA, Masett R. Conservative surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with operable breast cancer. *Ann Ital Chir*. 2018;89:290.
186. Ruddy KJ, Gelber S, Tamimi RM, Schapira L, Come SE, Meyer ME, et al. Breast cancer presentation and diagnostic delays in young women. *Cancer*. 2014;120(1):20-5.
187. Martínez RM A, Aparicio R I, Hernández C G, Muñoz M M del M, de Santiago G J. FACTORES PRONÓSTICOS DEL CARCINOMA DUCTAL IN SITU DE MAMA. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2008;73(1):35-41.
188. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., editores. *AJCC Cancer Staging Manual* [Internet]. 8.ª ed. Springer International Publishing; 2017 [citado 16 de diciembre de 2018]. Disponible en: [//www.springer.com/la/book/9783319406176](http://www.springer.com/la/book/9783319406176)
189. Zhang H, Sui X, Zhou S, Hu L, Huang X. Correlation of Conventional Ultrasound Characteristics of Breast Tumors With Axillary Lymph Node Metastasis and Ki-67 Expression in Patients With Breast Cancer. *J Ultrasound Med*. 2018.
190. Patani NR, Dwek MV, Douek M. Predictors of axillary lymph node metastasis in breast cancer: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(4):409-19.
191. Ohi Y, Umekita Y, Sagara Y, Rai Y, Yotsumoto D, Matsukata A, et al. Whole sentinel lymph node analysis by a molecular assay predicts axillary node status in breast cancer. *Br J Cancer*. 2012;107(8):1239-43.
192. Santa-Maria CA, Camp M, Cimino-Mathews A, Harvey S, Wright J, Stearns V. Neoadjuvant Therapy for Early-Stage Breast Cancer: Current Practice, Controversies, and Future Directions. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2015;29(11):828-38.

193. van der Heiden-van der Loo M, de Munck L, Sonke GS, van Dalen T, van Diest PJ, van den Bongard HJGD, et al. Population based study on sentinel node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy in clinically node negative breast cancer patients: Identification rate and influence on axillary treatment. *Eur J Cancer*. 2015;51(8):915-21.
194. Mariscal Martínez A, Solà M, de Tudela AP, Julián JF, Fraile M, Vizcaya S, et al. Radioguided localization of nonpalpable breast cancer lesions: randomized comparison with wire localization in patients undergoing conservative surgery and sentinel node biopsy. *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(4):1001-9.
195. Langhans L, Jensen M-B, Talman M-LM, Vejborg I, Kroman N, Tvedskov TF. Reoperation Rates in Ductal Carcinoma In Situ vs Invasive Breast Cancer After Wire-Guided Breast-Conserving Surgery. *JAMA Surg*. 2017;152(4):378-84.
196. Barber MD, Jack W, Dixon JM. Diagnostic delay in breast cancer. *Br J Surg*. 2004;91(1):49-53.
197. Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Ramirez AJ. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *Lancet*. 1999;353(9159):1119-26.
198. Chew HK. Adjuvant therapy for breast cancer. *West J Med*. 2001;174(4):284-7.
199. Curigliano G, Burstein HJ, P Winer E, Gnant M, Dubsky P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol*. 2017;28(8):1700-12.
200. Vos H, Smeets A, Neven P, Laenen A, Vandezande L, Nevelsteen I. Early drain removal improves quality of life and clinical outcomes in patients with breast cancer - Results from a randomised controlled trial. *Eur J Oncol Nurs*. 2018;36:112-8.
201. Laurent A-C, Mouttet D, Renou M, Wintz L, Fourchotte V, Féron J-G, et al. [Feasibility and accuracy of day surgery: Review of 396 operated breast cancer patients]. *Bull Cancer*. 2016;103(11):928-34.
202. Ebner F, Friedl TWP, de Gregorio A, Lato K, Bekes I, Janni W, et al. Seroma in breast surgery: all the surgeons fault? *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(5):951-9.
203. Murthy BL, Thomson CS, Dodwell D, Shenoy H, Mikeljevic JS, Forman D, et al. Postoperative wound complications and systemic recurrence in breast cancer. *Br J Cancer*. 2007;97(9):1211-7.
204. Grandis JR, Snyderman CH, Johnson JT, Yu VL, D'Amico F. Postoperative wound infection. A poor prognostic sign for patients with head and neck cancer. *Cancer*. 1992;70(8):2166-70.



205. Medina Velázquez R, Jiménez Díaz L, Fernández Carrión J, Rosas Bermúdez C, Miralles Curto M, Acosta Mérida MA, et al. Major ambulatory surgery for the treatment of breast cancer: Factors conditioning conversion to conventional hospitalization. *Cir Esp.* 2018;
206. Yetano Laguna, LA G. Manual de descripción de los Grupos Relacionados por el Diagnóstico (AP-GRD v. 21.0). 2007.
207. McManus SA, Topp DA, Hopkins C. Advantages of outpatient breast surgery. *Am Surg.* 1994;60(12):967-70.

## **8.- ANEXOS**

### **Anexo 1. Esquema vía clínica del cáncer de mama en régimen de CMA en el Hospital Universitario de Guadalajara**



## Anexo 2. Criterios inclusión en CMA



### UNIDAD DE CIRUGÍA MAYOR AMBULATORIA CRITERIOS MÉDICOS DE INCLUSIÓN / EXCLUSIÓN

**Estos criterios son orientativos y serán valorados por el anestesiólogo de la consulta de CMA en función del paciente y del procedimiento quirúrgico a realizar.**

#### **A) Se incluyen:**

1. Estado ASA I o II
2. Estado ASA III estables y sin episodios de descompensación en los últimos 3 meses. Requieren una valoración individualizada según intervención quirúrgica, técnica anestésica y repercusiones generales de las mismas. Se aceptan si la intervención se realiza bajo anestesia tópica o local y no requiere sedación más allá de la ansiólisis.
3. Pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas de duración inferior a 120 minutos, con escasa pérdida de sangre y dolor postoperatorio leve o moderado.
4. Obesidad: se acepta para el programa de CMA obesidades moderadas (IMC hasta 30). Por encima de esta cifra ha de ser valorado individualmente.

#### **B) Se excluyen:**

1. Los pacientes respiratorios graves, mal controlados o con SAOS, requieren una valoración individualizada. Deben ser excluidos si requieren anestesia general o sedación profunda.
2. Antecedentes personales o familiares de coagulopatías, complicaciones anestésicas en intervenciones anteriores, hipertermia maligna o muerte súbita.
3. Antecedentes personales de miopatías o neuropatías.
4. Pacientes con patología asociada mal controlada o que requieren múltiples fármacos para su control.
5. Pacientes incapaces de comprender y respetar las instrucciones orales y escritas sobre el procedimiento quirúrgico y normas de la UCMA, excepto si asume la responsabilidad un adulto responsable.
6. Pacientes psiquiátricos incapaces de colaborar, salvo que asuma la responsabilidad un adulto responsable.
7. Pacientes que no aceptan la intervención en régimen de CMA.
8. Deben excluirse pacientes que en el momento de la intervención presenten fiebre o procesos respiratorios agudos.

## Anexo 3. Recomendaciones postoperatorias de CMA



### UNIDAD DE CIRUGÍA MAYOR AMBULATORIA INSTRUCCIONES POSTOPERATORIAS GENERALES

**1.-** Puede usted beber (agua, té, manzanilla, zumos diluidos...) y comer dieta ligera desde que llegue a su domicilio siempre que le apetezca. No fuerce la ingesta

**2.-** Notará dolor en la herida, que irá desapareciendo. Tome los calmantes que se le indican en el informe de alta o en la presente hoja.

**3.-** RECUERDE:

- No tome bebidas alcohólicas hasta después de 24 horas de la anestesia.
- No conduzca hasta después de 24 horas de la anestesia.
- Nosotros le llamaremos al día siguiente para ser dado de alta de la UCMA.
- Acudirá a la consulta del especialista quirúrgico el día fijado en el informe de alta

**5.-** Póngase en contacto con el teléfono de ayuda si:

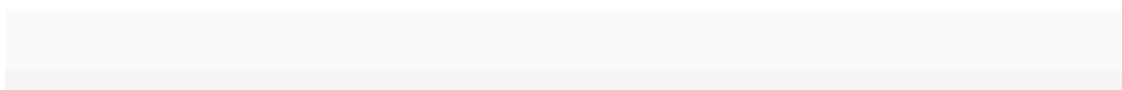
- Sangra abundantemente por la herida.
- No puede orinar después de algunas horas, teniendo deseos de hacerlo.
- El dolor no cede con los calmantes.
- Tiene fiebre de 38,5 °C o más.

**6.-** En caso de urgencias médicas relacionadas con la intervención, podrá llamar al 949209200 y pedir que le pongan con el busca (27900) de UCMA de 8:00-15:00 hs. A partir de esa hora en días laborables o durante los días festivos acudirá a su Centro de Salud más cercano

Firma del paciente o delegado responsable:

Fdo:.....

Guadalajara, a:.....de .....de.....



## Anexo 4. Encuesta de satisfacción para la usuaria de CMA

<b>ENCUESTA DE SATISFACCIÓN</b>				
<b>UNIDAD DE CIRUGÍA MAYOR AMBULATORIA.</b>				
<b>VÍA CLÍNICA DEL CÁNCER DE MAMA EN CMA</b>				
PROCEDIMIENTO:.....				
FECHA INTERVENCIÓN:...../...../.....				
El trato recibido por el personal que le atendió en consulta, antes de la cirugía, lo considera:	Muy bueno	Bueno	Malo	Muy malo
A su juicio, la información que recibió antes de la operación fue	Muy buena	Buena	Mala	Muy mala
Considera que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de su enfermedad y la intervención quirúrgica, ha sido:	Excesivo	Adecuado	Breve	
El trato recibido por parte del personal que le atendió durante su estancia en el Hospital, lo considera:	Muy bueno	Bueno	Malo	Muy malo
Si hubo retraso en la cirugía ¿le informaron del motivo?	SI	NO		
¿Como considera las instalaciones (quirófano, habitaciones, etc) del hospital donde ha sido atendida?	Muy buenas	Buenas	Malas	Muy malas
En general ¿quedó satisfecha con su estancia en el Hospital?	Muy satisfecha	Satisfecha	Poco satisfecha	Nada satisfecha
Si tuviera que aconsejar a un familiar o conocido la Unidad de Cirugía Mayor Ambulatoria del Hospital de Guadalajara, la calificaría como:	Muy buena	Buena	Mala	Muy mala
Si tuviera que volver a operarse en algún momento de su vida ¿preferiría que fuera de esta forma, siendo dada de alta a su domicilio en el mismo día tras la operación?	Es muy probable	Es probable	Es poco probable	Es nada probable
El tiempo total que pasó en el Hospital, es decir, desde que ingresó para la operación hasta que se fue a su domicilio, lo considera:	Demasiado largo	Adecuado	Insuficiente	
A su juicio, la información que recibió junto al informe de alta fue:	Muy buena	Buena	Mala	Muy mala
<b>TRAS EL ALTA, EL PRIMER DÍA EN SU DOMICILIO</b>				
¿Ha tenido fiebre?	SI	NO		
¿Ha tenido dolor insoportable a pesar de los calmantes?	SI	NO		
¿Le ha despertado el dolor?	SI	NO		
¿Ha sangrado?	SI	NO		
¿Ha tenido mareo?	SI	NO		
¿Ha tenido náusea?	SI	NO		
¿Ha tenido vómitos?	SI	NO		
¿Ha tomado líquidos?	SI	NO		
¿Ha tomado sólidos?	SI	NO		
¿Ha orinado?	SI	NO		
¿Alguna otra molestia?	SI	NO		
De haber sido dada de alta con un drenaje, ¿cómo definiría las molestias que le provocó en su domicilio?	Ninguna molestia	leves	Moderada	Intensas
¿Sintió miedo o preocupación por el hecho de estar tras la intervención fuera del Hospital?	No estuve preocupada	Algo preocupada	Muy preocupada	
La atención que ha recibido tras la operación, de los profesionales sanitarios de la consulta de Ginecología Oncológica, ha sido:	Muy buena	Buena	Mala	Muy mala
La atención que ha recibido tras la operación, de los profesionales sanitarios de su Centro de Salud, ha sido:	Muy buena	Buena	Mala	Muy mala

### SUGERENCIAS

## Anexo 5. Certificación del Comité Ético y de Investigación del medicamento del Hospital Universitario de Guadalajara.



Hospital Universitario de Guadalajara  
C/ Donantes de Sangre S/N- 19002  
Guadalajara-ESPAÑA  
Teléfono 949 20 92 08 Fax 949 20 92 16



### DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTO DEL ÁREA DE SALUD DE GUADALAJARA (CEIm)

D. Gabriel de Arriba de la Fuente, Secretario Técnico del Comité de Ética de la Investigación con Medicamento del Área de Salud de Guadalajara del SESCAM, de la Junta de Comunidades de Castilla la Mancha-ESPAÑA

#### CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado la propuesta de la residente Laura Barrera Coello Facultativo del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital de Guadalajara. para que se realice el Tesis Doctoral:

TÍTULO: "Cirugía del Cáncer de Mama en régimen Ambulatorio. Experiencia en un Centro y análisis de la Calidad Asistencial."

- PROTOCOLO Versión : 1 de Fecha: FEBRERO 2017
- HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y COONSENTIMIENTO INFORMADO: No procede
- COMITÉ ETICO DE REFERENCIA: COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTO (CEIm) DEL ÁREA DE SALUD DE GUADALAJARA
- COSTO TOTAL POR PACIENTE: CERO EUROS
- Nº DE PACIENTES EVALUABLES PREVISTOS PARA EL AREA DE GUADALAJARA: 262
- EVALUACIÓN DEL IMPACTO PRESUPUESTARIO SOBRE EL GASTO SANITARIO: CERO EUROS

Considera que :

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado



Castilla-La Mancha



Hospital Universitario de Guadalajara  
C/ Donantes de Sangre S/N- 19002

Guadalajara-ESPAÑA Teléfono 949 20 92 08 Fax 949 20 92 16



como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Este CEIm actuando como comité evaluador emite Dictamen **FAVORABLE** y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros y fundaciones siguientes que se relacionan a continuación:

**Centro: HOSPITAL UNIVERSITARIO GUADALAJARA**  
**Domicilio: Calle Donante de Sangre, s/n, 19002 Guadalajara**

- Investigador principal: Residente Laura Barrera Coello Facultativo del **Servicio de Obstetricia y Ginecología** del Hospital Universitario de Guadalajara

debiendo ser comunicado a dicho comité todo cambio en el Protocolo, Hoja de Información al Paciente, Consentimiento Informado o acontecimiento adverso grave.

**Y HACE CONSTAR QUE:**

1. El presente proyecto fue evaluado en el concepto de TFG bajo el título "EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL PROTOCOLO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA EN RÉGIMEN AMBULATORIO" por el CEIm del HUGU a fecha de **28 de febrero de 2017**. El mismo proyecto de investigación era objetivo de 2 trabajos, el TFG realizado por la alumna Lourdes Aguilar Tejero y la doctora Laura Barrera Coello bajo la tutorización de la Dra. María Jesús Cancelo Hidalgo. Se solicita la certificación de aprobación del proyecto con el título que ahora se presenta bajo el concepto TESIS DOCTORAL.
2. En la reunión celebrada el **15 de enero de 2019, ACTA NÚMERO 2019//01**, se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
3. En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente para que la decisión del citado CEIm sea válida y recibidas y valoradas las aclaraciones solicitadas

**HACE CONSTAR QUE LA VALORACIÓN FUE:**

**FAVORABLE**



Castilla-La Mancha



Hospital Universitario de Guadalajara  
C/ Donantes de Sangre S/N- 19002  
Guadalajara-ESPAÑA  
Teléfono 949 20 92 08 Fax 949 20 92 16



**La composición actual del CEIm es la siguiente:**

**COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN con medicamentos (CEIm)  
DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GUADALAJARA**

<b>PRESIDENTE</b>	Juan Román Urbina Torija	Médico de Atención Primaria de Centro de Salud de Azuqueca de Henares
<b>VICEPRESIDENTE</b>	Antonio Yusta Izquierdo	Jefe de Sección Neurología
<b>SECRETARIO TECNICO</b>	Gabriel de Arriba de la Fuente	Jefe de Sección de Nefrología. Catedrático de Nefrología. Universidad de Alcalá.
<b>VOCALES</b>	Javier Cassinello Espinosa	Jefe de Servicio de Oncología Médica
	Jesús Tornero Molina	Jefe de Sección Reumatología
	Ángel López Moya	D.U.E. Supervisor de Área y miembro del Comité Ética Asistencial
	Francisco José de Abajo Iglesias	Farmacólogo clínico de la Universidad de Alcalá de Henares
	José Ángel Gila Azañedo	F.E.A. Farmacia Hospitalaria
	Alfonso Utrillas Compaired	F.E.A. Traumatología
	Alfonso Ortigado Matamala	Jefe de Servicio de Pediatría
	Esther de la Viuda García	F.E.A. Ginecología
	Juan Duran Ávila	Ldo. en Historia Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/ asistencia clínica
	Rafael Magro Perteguer	Miembro de la Comisión de Investigación, Coordinador de la Unidad de Calidad Investigación Docencia y Formación y Técnico de Salud del Área de Salud de Guadalajara
	José Manuel Paredero	Farmacéutico de Atención Primaria
	Antonio García Blanco	Ldo en Derecho, ajeno a la investigación biomédica/ asistencia clínica

**Para que conste donde proceda y a petición del Promotor**

**Guadalajara a 15 de enero de 2019**



**Dr. Gabriel de Arriba de la Fuente  
Secretario del CEIm**



Castilla-La Mancha



